

С.А. Кедик, А.И. Марахова

ФИТОХИМИЯ

**АЛКАЛОИДЫ: СИНТЕЗ,
МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И
АНАЛИЗА**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

С.А.Кедик, А.И. Марахова

ФИТОХИМИЯ

**АЛКАЛОИДЫ: СИНТЕЗ,
МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И
АНАЛИЗА**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Рекомендуется

ГОУ ВПО «Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова» в качестве учебного пособия для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальности 060108.65 «Фармация» дисциплины «Фармакогнозия» и по специальности 420402.65 «Химическая технология синтетических биологически активных веществ».

МОСКВА 2010

УДК 615.322

ББК 52.82

М 91

Рецензент:

А.А. Сорокина

Алкалоиды: синтез, методы выделения и анализа: учебное пособие. М.: 2010. - 246 с.

ISBN 978-5-905057-02-1

Учебное пособие подготовлено на кафедре биомедицинских и фармацевтических технологий (зав. кафедрой, д.т.н., проф. С.А.Кедик) Московской государственной академии тонкой химической технологии имени М.В. Ломоносова.

Авторы:

Кедик Станислав Анатольевич – доктор технических наук, профессор, зав. кафедрой биомедицинских и фармацевтических технологий Московской государственной академии тонкой химической технологии (МИТХТ) имени М.В. Ломоносова, академик РАЕН. Автор 50 научных работ, 25 российских и зарубежных патентов, 10 учебных пособий.

Марахова Анна Игоревна – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник, сотрудник Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Автор более 15 научных статей. Область научных интересов: разработка методик анализа биологически-активных веществ в водных извлечениях из лекарственного растительного сырья с помощью физико-химических методов.

Рецензент:

Сорокина Алла Анатольевна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, научный редактор журнала «Фармация». Основное направление научных работ – стандартизация лекарственного растительного сырья и водных извлечений из него. Автор более 100 научных работ, 3 патентов, учебных и справочных пособий по лекарственным растениям.

Содержание	
Введение.....	5
Историческая справка	6
Номенклатура, классификация и физико-химические свойства алкалоидов.....	11
Биосинтез и биологическая роль алкалоидов в растениях.....	26
Химический синтез алкалоидов.....	52
Методы выделения алкалоидов.....	81
Конкретные примеры методов выделения и разделения алкалоидов из растений.....	92
Анализ алкалоидов. Методы идентификации; качественное, количественное определение.....	112
Качественное определение и идентификация.....	119
Количественное определение алкалоидов.....	125
Распространенность алкалоидов в природе.....	153
Характеристика некоторых лекарственных растений, содержащих алкалоиды.....	157
Лекарственные растения, содержащие алкалоиды, производные пирролидина.....	157
Лекарственные растения, содержащие алкалоиды, производные пиридина и пиперидина.....	159
Лекарственные растения, содержащие алкалоиды, производные хинолина.....	180
Лекарственные растения, содержащие алкалоиды, производные изохинолина.....	184
Лекарственные растения, содержащие алкалоиды, производные индола.....	200
Лекарственные растения, содержащие алкалоиды, производные хинозалина.....	213
Лекарственные растения, содержащие стероидные алкалоиды.....	218
Лекарственные растения, содержащие дитерпеновые алкалоиды.....	227
Лекарственные растения, содержащие алкалоиды с азотом в боковой цепи и ациклические алкалоиды.....	232

Лекарственные растения, содержащие алкалоиды в значительных количествах.....	241
Литература.....	244

ВВЕДЕНИЕ.

Лекарственное растительное сырье представляет широкий интерес, как для лечения и профилактики различных заболеваний организма человека, так и в качестве источника индивидуальных биологически-активных веществ, которые могут быть использованы в качестве монопрепаратов или входить в состав комплексных лекарственных средств. Лекарственные растения, содержащие алкалоиды нашли широкое применение в народной и официальной медицине.

В данном учебном пособии представлена информация по истории открытия алкалоидов, их классификации, биосинтезу, химическому синтезу, способам их выделения, идентификации и разделения. Приведены примеры выделения и анализа алкалоидов из некоторых видов лекарственных растений. Кроме того, в пособии дана характеристика лекарственного растительного сырья, содержащего алкалоиды, представлены сведения о путях его использования.

Пособие рекомендуется студентам фармацевтических и биотехнологических специальностей для самостоятельной подготовки к занятиям, при выполнении выпускных квалификационных работ, в качестве элективного курса для расширения кругозора, а также для работы на занятиях.

Учебное пособие разработано в соответствии с программой подготовки магистров кафедры биомедицинской и фармацевтической технологии Московской академии тонкой химической технологии (МИТХТ) им. М. В. Ломоносова и предназначено для специалистов Высшей инженерной школы, обучающихся по направлению «Химическая технология и биотехнология». Пособие также соответствует примерной программе по дисциплине «фармакогнозия» Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Все замечания и пожелания по совершенствованию структуры и содержания пособия будут приняты авторами с благодарностью.

Историческая справка.

Во второй половине 18 века и в начале 19 века при изучении химического состава растений были выделены относительно сложные производные гетероциклов, получившие впоследствии объединяющее название «алкалоиды». Сам термин был введен Мейснером в 1819 г.: по-латыни *alkali-щелочи*, *oides-подобный*, т. е. подобные щелочам.

Начало химии алкалоидов относят к 1803 г., когда Л. Ш. Деросн выделил из опиума – высохшего на воздухе млечного сока снотворного (опийного) мака *Papaver somniferum* – смесь алкалоидов, которую он назвал наркотином. Деросн обнаружил, что выделенное им вещество обладает более сильным снотворным действием, чем сам опий. В процессе выделения действующего начала опия Деросн применял щелочь, а затем полученную им соль ему никак не удавалось освободить от примеси щелочи, поэтому он пришел к выводу, что находящееся в опиуме вещество представляет собой «кислую соль». Затем в 1805 г. Ф. Сертюрнер сообщил о своих исследованиях опия и о выделении из него некоего кристаллического тела, которое обладает снотворным действием и в опиуме образует соль с также выделенной Сертюрнером «меконовой» (оксипиридикарбоновой) кислотой. Все же, на существование растительных оснований, химики обратили внимание лишь после второй работы Сертюрнера (1817) «О морфии, новом солеобразующем основании, и меконовой кислоте как главных составных частях опиума». Сертюрнер полагал, что кристаллическое вещество, выделенное Деросном, представляет собой меконокислый морфий. Сертюрнер приготовил несколько солей морфина и показал, что именно морфином обуславливается физиологическое действие опиума. Робике в 1817 г. показал, что в опиуме имеются два основания: морфин (название, предложенное Гей-Люссаком вместо прежнего «морфий») и наркотин, который также был получен Деросном в 1803 г. Впоследствии Робике в 1832 г. выделил из опия и кодеин. Папаверин был открыт Мерком в

1848 г., а тебаин Тибумери в 1835 г.¹ в лаборатории Пеллетье. Морфин был первым алкалоидом, в котором был обнаружен азот (Бюсси, 1822), до этого ни в морфине, ни в других алкалоидах при анализе либо не находили азота вовсе, либо его присутствие приписывали примесям. В 30-х годах 19 в. эти вещества были исследованы группой французских химиков (особенно Кёрбом), а в 50-е годы – Андерсоном, нашедшим для некоторых из них правильные эмпирические формулы.

В 1809 г. Вокленом в табаке был открыт алкалоид никотин. Воклен установил также принадлежность никотина к основаниям. Правильная структурная формула никотина предложена Пиннером в 1891 г.; она была подтверждена синтезом этого алкалоида, осуществленным Пикте в 1903 г. Никотин принадлежит к пиридиновой или, точнее, пиридин-пирролидиновой группе алкалоидов. Окислением никотина Хуберт в 1867 г. получил никотиновую кислоту. Скрауп и Лобенцль в 1883 г. установили строение α - и β -пиридикарбоновых кислот (пиколиновой и никотиновой) получением их при окислении хинолина и изохинолина.

В 1810 г. Б. Гомес обработал спиртовой экстракт коры хинного дерева щелочью и получил кристаллический продукт, который назвал «цинхонино». П. Пельтье и Ж. Кавенту на фармацевтическом факультете Сорбонны (1820) выделили из «цинхонино» два алкалоида, названные хинином и цинхонином. Позднее исследователи получили более двух десятков оснований из экстрактов коры хинного дерева и растений рода ремиджия (*Remijia*) сем. мареновых.

Алкалоиды стрихнин и бруцин (диметоксильное производное стрихнина) были выделены Пельтье и Кавенту в 1818 г. из «рвотных орешков» - семян одного ядовитого

¹ Тибумери, о котором почти ничего не известно историкам химии, был управляющий фабрикой химических продуктов, принадлежавшей Пеллетье. Варьируя способы осаждения морфина, Тибумери обрабатывал настой опия гашеной известью и, к своему удивлению, получил новое вещество, которому Пеллетье дал название «тибаморфин», а Кёрб, исследовавший это вещество - тебаин.

индонезийского растения. Стрихнин можно отнести к производным индола с гидрированным гетероциклом, так как при его окислении выделяется динитроиндолдикарбоновая кислота. Систематические структурные исследования этих алкалоидов начались с работ Тафеля (с 1890) и Лейкса (с 1908). К 1910 г. относится первая работа по изучению строения этих алкалоидов Перкина-младшего и Робинсона. В этой работе уже была предложена формула стрихнина, содержащая шесть циклов. Правда, оба атома азота у Перкина и Робинсона оказались ошибочно в одном и том же, при том шестичленном цикле. После смерти Перкина в 1924 г. исследование стрихнина продолжал Робинсон, который, наконец, в 1945 г. пришел к правильной структурной формуле этого алкалоида. Синтезирован стрихнин Вудвордом в 1945 г. Это был очередной триумф органического синтеза.

В 1819 г. Мейснером был открыт ксантин. Кофеин был выделен в чистом виде в 1821 г. несколькими химиками, но первая публикация принадлежит Рунге. Теобромин был получен из бобов какао Воскресенским в 1840 г. Гуанин был открыт в лаборатории Либиха Унгером в 1845 г. из гуано и поэтому первоначально был назван «ксантином из гуано», гипоксантин обнаружен в селезёнке Шерером в 1850 г., а аденин выделен из препаратов поджелудочной железы Косселем в 1885 г. В том же году Коссель открыл в чайных листьях алкалоид теofilлин.

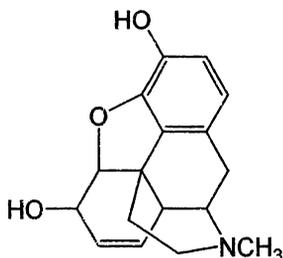
Таким образом, между 1820 г. и 1850 г. было выделено и описано большое число алкалоидов новых разнообразных типов. Среди них аконитин из растений рода аконит – одно из наиболее токсичных веществ растительного происхождения; атропин – оптически неактивная форма гиосциамин и мощное мидриатическое средство (даже 1 г вызывает расширение зрачка); колхицин – алкалоид безвременника осеннего, применяемый при лечении подагры. Кониин представляет особый исторический интерес, поскольку именно он стал орудием казни Сократа в 399 до н.э., когда великий философ был вынужден выпить чашу с настоем болиголовы (*Conium maculatum*). Кодеин – близкий к морфину алкалоид,

являющийся ценным обезболивающим и противокашлевым средством; пиперин – алкалоид черного перца (*Piper nigrum*); берберин – алкалоид из корней барбариса обыкновенного (*Berberis vulgaris*); стрихнин – очень ядовитый алкалоид, содержащийся в семенах чилибухи (*Strychnos nux-vomica*) и используемый при некоторых сердечных болезнях и для истребления грызунов; эметин содержится в корне ипекакуаны (*Cephaelis ipecacuanha*, рвотный корень) – рвотное и противопротозойное средство, применяется для лечения амёбной дизентерии; кокаин содержится в листьях тропических растений рода *Erythroxylum*, главным образом в коке (*E. coca*), используется в медицине как местноанестезирующее средство.

Изохинолиновые алкалоиды представляли для химиков, пытавшихся расшифровать их строение, высокий барьер. Здесь важен каждый шаг, как, например, доказательство того, что кодеин представляет собой метилпроизводное морфина (Гримо, 1881). Еще труднее было подойти к их синтезу. Все же Пикте удалось в 1909 г. синтезировать папаверин – первый алкалоид этой группы.

Систематическое исследование алкалоидов изохинолинового ряда началось в 1918 г. (Шпет).

В 1925 г. Робинсон и Галланд установили строение морфина, в основе которого лежит следующая изохинолинофенантроновая группировка:



Синтезирован он был в 1952 г. (Гейтс и Тшуди).

В 1886 г. Ладенбург от α -пиколина перешел к α -пропилпиперидину и расщепил полученный продукт на оптические изомеры путем кристаллизации его в виде кислого

тарtrate, причем правовращающий изомер оказался тождественным природному алкалоиду кониину. Этот алкалоид был открыт еще в 1827 г. Гизеке в вытяжке из болиголова, а в 1881 г. Гофман установил его структурную формулу и показал отношение кониина к пиридину и пиперидину.

К алкалоидам пиперидин-пирролидиновой группы принадлежит алкалоид кокаин. После нескольких неудачных попыток выделить его из листьев колы, это удалось Ниману (1860) в лаборатории Вёлера. Вёлер и Лоссен предложили (1862) эмпирическую формулу кокаина $C_{16}H_{20}O_4N$, допустив ошибку только в определении числа атомов водорода (должно быть H_{21} , а не H_{20}). Либерман и Гизель (1890) усовершенствовали способ получения кокаина из листьев колы и тем открыли путь к промышленному производству этого алкалоида. Из продуктов своего разложения кокаин был вновь синтезирован независимо Мерком и Скраупом (1885). Впервые правильную структурную формулу кокаина предложил Вильштеттер (1897); он подтвердил её в 1923 г. 18-ступенчатым синтезом этого алкалоида.

Применяющийся в медицине алкалоид пилокарпин был выделен из растительных веществ в 1875 г. английским химиком Харди. Строение пилокарпина было открыто в 1930 г. Чичибабиным и Преображенским, а синтез осуществлён в 1933 г. Преображенским и сотрудниками.

Алкалоид псевдопельтерин обнаружен в коре гранатового дерева в 1878 г. Танре.

В открытии новых алкалоидов и изучении их строения огромная роль принадлежит ученым нашей страны. Так, ещё на заре развития органической химии, в 1816 г., профессор И. Гизе (г. Харьков) открыл алкалоид хинин. Огромную роль в химии алкалоидов сыграли работы А. Н. Вышнеградского – ученика А. М. Бутлерова. Особенно широко развернулась работа по алкалоидам после Великой Октябрьской социалистической революции (исследования В. М. Родионова, А. М. Орехова, А. Г. Меньшикова, Н. А. Преображенского, Р. А. Коноваловой, С.

И. Каневской и др.). Выдающаяся роль в этой области принадлежит А. П. Орехову и его школе.

Номенклатура, классификация и физико-химические свойства алкалоидов

Термин «алкалоид» («похожий на щелочь») был предложен в 1819 г. фармацевтом В. Мейснером для вещества, выделенного из семян сабадиллы (*Schoenocaulon officinale* (Schl.) A. Gray). Первое современное определение (1910), данное Э. Винтерштейном и Г. Триром, описывает алкалоид в широком смысле как азотсодержащее вещество основного характера растительного или животного происхождения; при этом истинный алкалоид должен удовлетворять четырем условиям:

1) атом азота должен быть частью гетероциклической системы;

2) соединение должно иметь сложную молекулярную структуру;

3) оно должно проявлять значительную фармакологическую активность;

4) иметь растительное происхождение.

К настоящему времени выделено свыше 5 000 (по другим данным свыше 10 000) алкалоидов разнообразных структурных типов, что превышает число известных соединений любого другого класса природных веществ. Неудивительно, что классическое определение Винтерштейна – Трира устарело: соединения, рассматриваемые большинством химиков и фармакологов как алкалоиды, не отвечают всем его требованиям. Например, колхицин и пиперин не имеют основного характера, в то же время колхицин и такие β -фенилэтиламины, как мескалин, не являются гетероциклами.

Сложность структуры – слишком расплывчатое понятие, чтобы входить в определение: то, что сложно для одних химиков, кажется простым для других. Фармакологическая активность – неудачный критерий, поскольку многие вещества проявляют ее, если присутствуют в достаточных дозах. Если включить этот параметр в определение, придется оговорить уровень доз. Многие вещества со структурой классических

алкалоидов получены из материалов нерастительного происхождения – тканей животных, грибов (в том числе плесневых), бактерий. Так что новое определение понятия «алкалоид», с одной стороны, должно охватывать большее число соединений, относимых исследователями к алкалоидам, а с другой – исключать такие классы природных азотсодержащих соединений, как алифатические амины, аминокислоты, аминсахара, белки и пептиды, нуклеиновые кислоты, нуклеотиды, птерины, порфирины и витамины. Следующее определение, предложенное У. Пельтье, отвечает этим условиям и поэтому получило широкое признание: алкалоид – это циклическое органическое соединение, содержащее азот в отрицательной степени окисления и имеющее ограниченное распространение среди живых организмов.

Требование наличия циклического фрагмента в структуре молекулы исключает из списка алкалоидов простые низкомолекулярные производные аммония, а также циклические полиамины, такие, как путресцин $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, спермидин $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ и спермин $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$. В то же время требование наличия азота в отрицательной степени окисления (с.о.) обуславливает включение в список алкалоидов аминов (с.о. –3), аминоксидов (–1), амидов (–3) и четвертичных аммониевых солей (–3), но исключает нитро- (+3) и нитрозо- (+1) соединения. При этом важно, чтобы соблюдалось условие ограниченной распространенности в живой природе, иначе почти все природные азотистые соединения пришлось бы причислить к алкалоидам. Определение алкалоидов, предложенное Пельтье, удобно в том отношении, что подтверждает отнесение к алкалоидам большинства тех соединений, которые, хотя традиционно считаются алкалоидами, должны были бы исключаться из их числа согласно классическому определению Винтерштейна – Трира. Это, например, колхицин, пиперин, β -фенилэтиламины, рицинин, генцианин, буботоксин.

Номенклатура алкалоидов не была систематизирована – как из-за сложности соединений, так и по историческим причинам. Все названия имеют суффикс -ин и произведены разными путями: от родовых названий растений (гидрастин от *Hydrastis canadensis* и атропин от *Atropa belladonna*); от видовых названий растений (кокаин от *Erythroxylon coca*); от названий лекарственного растения, из которого выделен алкалоид (эрготамина от английского ergot – спорынья); от выявленной физиологической активности (морфин от Морфея – древнегреческого бога сна); от личного имени (пельтьерин назван в честь химика Пьера Жозефа Пельтье; по названию этого алкалоида названа группа алкалоидов – группа пельтьерина). Пельтье выделил ряд алкалоидов – эметин (1817), колхицин (1819), стрихнин (1819), бруцин (1820), цинхонин (1820), хинин (1820), кофеин (1820), пиперин (1821), конииин (1826), тебаин (1835) и, между прочим, зеленый пигмент растений хлорофилл, которому он дал название.

В основу классификации алкалоидов могут быть положены разные принципы, поэтому различают следующие виды классификации:

1. *Ботаническая* – в зависимости от того, к какому семейству или роду относятся растения, содержащие алкалоиды. Например, алкалоиды амариллисовых, пасленовых, алкалоиды аконита, аспидоспермы, хинного дерева, спорыньи, эфедры, ибобы, ипекакуаны, люпина, опийного мака, раувольфии, крестовника, картофеля, стрихноса (рвотного ореха) и иохимбе.

2. *Фармакологическая* – по характеру фармакологического действия. Например, алкалоиды, обладающие курареподобным действием.

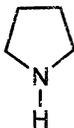
3. *Биогенетическая* (классификация Хегнауэра). В основе этой классификации лежит представление о характере предшественников алкалоидов и путях их биосинтеза.

4. *Химическая* – по характеру азотсодержащего гетероцикла. Основана на особенностях молекулярного азотно-углеродного скелета, общих для членов данной группы алкалоидов. Главные

структурные классы включают пиридиновые (никотин), пиперидиновые (лобелин), тропановые (гиосциамин), хинолиновые (хинин), изохинолиновые (морфин), индольные (псилоцибин - активное начало мексиканских галлюциногенных грибов, резерпин и стрихнин), имидазольные (пилокарпин), стероидные (томатидин из помидоров), дитерпеноидные (аконитин), пуриновые (кофеин из чая и кофе, теofilлин из чая и теобромин из чая и какао) алкалоиды. Эта классификация предложена академиком А.П. Ореховым.

В основу современной классификации алкалоидов положена классификация, предложенная академиком А. П. Ореховым, который разделил алкалоиды на группы в зависимости от строения основного углеродно-азотного цикла или положения азота в молекуле алкалоида. Причем подавляющее большинство алкалоидов — гетероциклические соединения (с азотом в цикле). Небольшое число алкалоидов — ациклические соединения или содержат азот в боковой цепи.

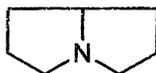
1. Алкалоиды — производные пирролидина:



пирролидин

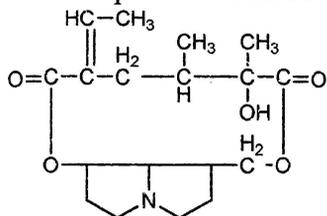
1. Простые производные пирролидина. К алкалоидам этой подгруппы относятся, например, гигрин, кускгигрин (содержатся в листьях кокаинового куста сем. эритроксилоновых, в корнях скополии дурманолистной сем. пасленовых); карпайн (в листьях и семенах дынного дерева сем. кариковых) и др.

2. Производные пирролизидина (конденсированная бициклическая система, состоящая из двух циклов пирролидина):

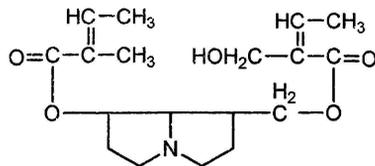


пирролизидин

Алкалоиды - производные пирролизидина встречаются в растениях семейства астровых (сложноцветных), бурачниковых, бобовых. Наиболее известны алкалоиды платифиллин, который выделен из крестовника плосколистного, а также саррацин — из крестовника ромболистного:

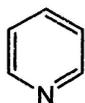


платифиллин

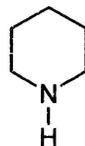


саррацин

II. Алкалоиды — производные пиридина и пиперидина:



пиридин

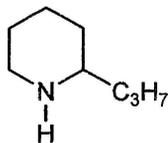


пиперидин

Алкалоиды этой группы встречаются в большом числе лекарственных растений. Они имеют различную степень сложности и подразделяются на несколько групп.

1. Простые производные пиридина и пиперидина.

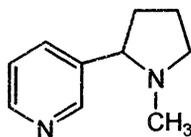
Представителем этой группы является конииин, который содержится в болиголове пятнистом сем. сельдерейных (зонтичных); лобелин, выделенный из лобелии сем. лобелиевых:



кониин

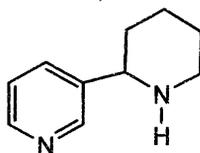
2. Производные бициклической неконденсированной системы, состоящей из циклов пиридина и пирролизидина. К этой подгруппе относится никотин, который обнаружен во многих растениях, например в табаке и махорке сем. пасленовых; в

некоторых видах хвоща сем. хвощевых и плауна сем. плауновых:



НИКОТИН

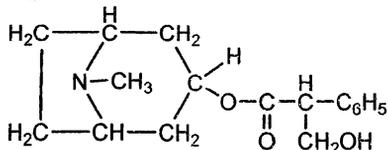
3. Производные бициклической неконденсированной системы, состоящей из циклов пиридина и пиперидина. К этой подгруппе относится, например, анабазин, который содержится в анабазисе (ежовник безлистный) сем. маревых:



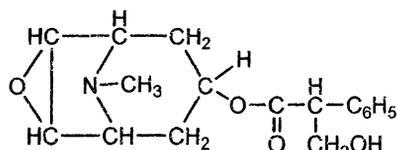
анабазин

4. Производные бициклической конденсированной системы пиперидина и пирролидина.

а. Тропановые алкалоиды. Широко известны алкалоиды атропин, гиосциамин, скополамин:

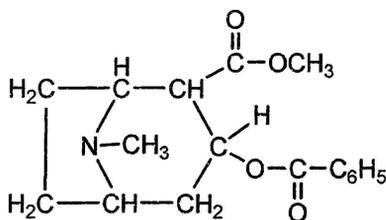


атропин



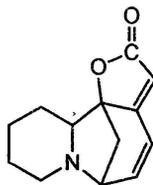
скополамин

Источниками этих алкалоидов являются некоторые растения семейства пасленовых: красавка обыкновенная, красавка кавказская, скополия карниолийская, дурман индийский и др. К этой подгруппе относится алкалоид кокаин, который найден в листьях кокаинового куста:



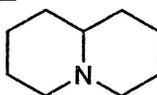
кокаин

б. Производные бициклической конденсированной системы пиперидина и пирролидина. Представитель - секуринин, который содержится в секуринеге полукустарниковой сем. молочайных:



секуринин

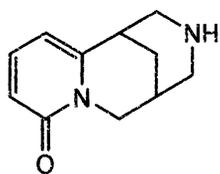
5. Производные бициклической конденсированной системы, состоящей из двух циклов пиперидина или пиридина и пиперидина (хинолизидина):



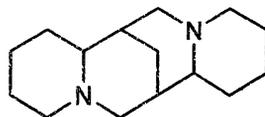
хинолизидин

К этой подгруппе относятся цитизин, пахикарпин и многие другие, так называемые лупиновые или хинолизидиновые алкалоиды.

Алкалоиды этой подгруппы широко распространены в растениях сем. бобовых. Цитизин содержится в термопсисе ланцетовидном, термопсисе очередноцветковом; пахикарпин — в софоре толстоплодной, термопсисе ланцетовидном:

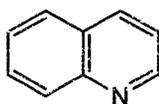


цитизин



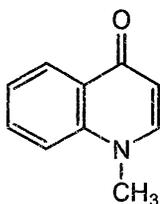
пахикарпин

III. Алкалоиды — производные хинолина:

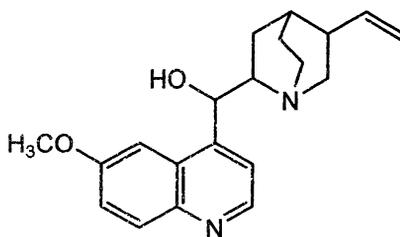


хинолин

К этой группе относятся алкалоиды хинного дерева (цинхона красносочковая) сем. мареновых: хинин, хинидин, цинхонин и др.; эхинопсин, который выделен из плодов мордовника обыкновенного и мордовника шароголового сем. астровых (сложноцветных):

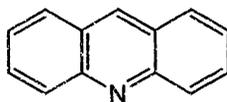


эхинопсин



хинин

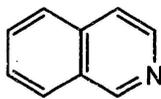
IV. Алкалоиды — производные акридина:



акридин

Алкалоиды — производные акридина встречаются довольно редко. К этой группе относятся в основном алкалоиды некоторых тропических растений сем. рутовых.

V. Алкалоиды — производные изохинолина:

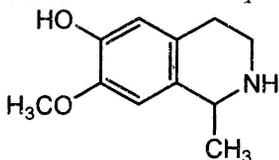


изохинолин

Алкалоиды этой группы широко распространены в природе. Они имеют разнообразное строение и степень сложности.

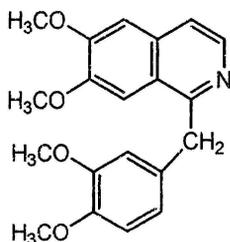
Отметим 5 подгрупп, алкалоиды которых чаще всего встречаются в лекарственных растениях.

1. Простые производные изохинолина. К простым производным изохинолина принадлежат, например, сальсолин, сальсолидин — алкалоиды солянки Рихтера сем. маревых:



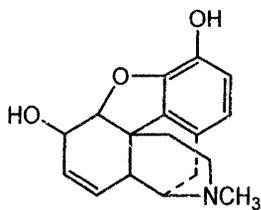
сальсолин

2. Производные бензилизохинолина. Некоторые алкалоиды мака снотворного сем. маковых, например папаверин, наркотин, являются производными бензилизохинолина:



папаверин

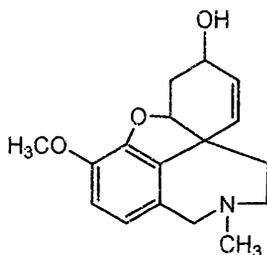
3. Производные фенантренизохинолина. К этой подгруппе относятся морфин, кодеин, тебаин и др. (содержатся в маке снотворном):



морфин

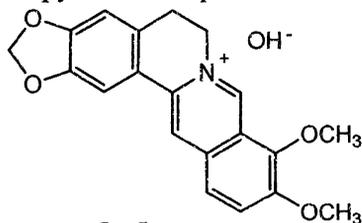
4. Производные фенантридинизохинолина.

Фенантридиновые алкалоиды, например галантамин, найдены в подснежнике Воронова, в унгернии Виктора сем. амариллисовых:



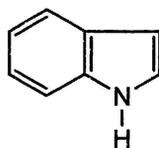
галантамин

5. Производные диизохинолина. В эту подгруппу входят, например, алкалоиды типа берберина. Берберин встречается в растениях довольно часто, например в барбарисе обыкновенном, барбарисе амурском сем. барбарисовых; в бархате амурском сем. рутовых и др.:



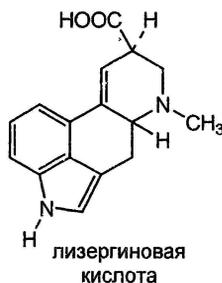
берберин

VI. Алкалоиды — производные индола:



индол

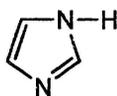
Многие индольные алкалоиды имеют сложное строение. Довольно большое число лекарственных растений содержат алкалоиды этой группы, например спорынья сем. спорыньевых. В склероциях спорыньи находится значительное число алкалоидов - производных лизергиновой и изолизергиновой кислот: эргометрин, эрготамин, эргокринин и др.



лизергиновая
кислота

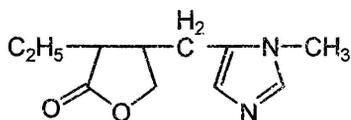
Алкалоиды этой группы содержатся также в ряде растений сем. кутровых (раувольфия змеиная и другие виды; барвинок прямой, барвинок малый и другие виды), а также в чилибухе сем. логаниевых и других растениях.

VII. Алкалоиды — производные имидазола:



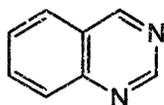
имидазол

Эта группа небольшая; основным представителем является пилокарпин, который найден в пилокарпусе хаборанди и других видах пилокарпуса сем. рутовых:



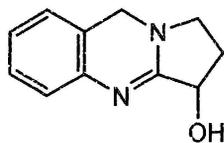
пилокарпин

VIII. Алкалоиды — производные хиназолина:

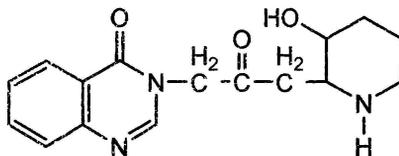


хиназолин

К этой группе относятся фебрифугин и изофебрифугин, содержащиеся в дихрое противолихорадочной семейства камнеломковых; пеганин — в гармале обыкновенной сем. парнолистниковых:

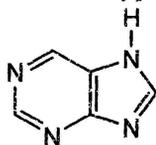


пеганин



фебрифугин

IX. Алкалоиды — производные пурина:



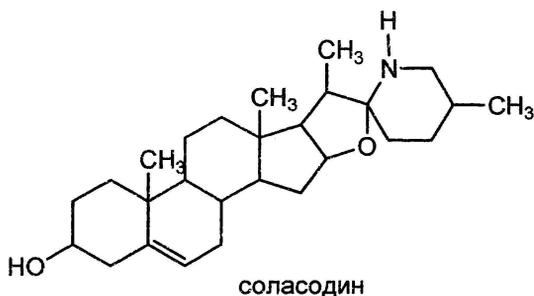
пурин

Производными пурина являются кофеин, теобромин, теофиллин; они найдены в чае китайском сем. чайных; в шоколадном дереве и в стеркулии платанолистной сем. стеркулиевых:



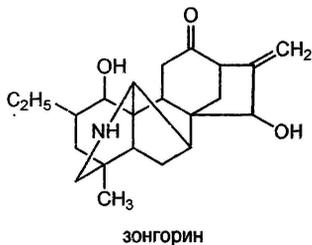
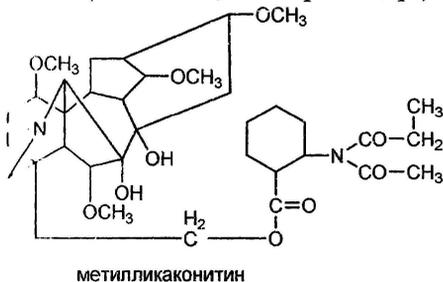
X. Алкалоиды – производные циклопентанпергидрофенантрена (стероидные алкалоиды).

Алкалоиды этой группы обнаружены в ряде растений сем. пасленовых: паслен дольчатый (соласонин и соламаргин, гликон соласодин), картофель (соланин и чаконин, агликон соланидин) и другие, а также в растениях сем. спаржевых (шилейных) — чемерица Лобеля и др.:



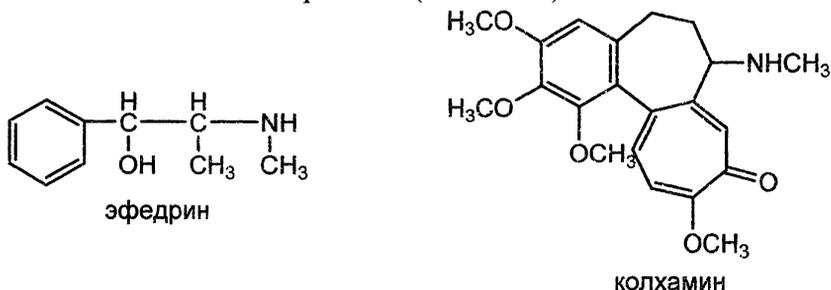
XI. Алкалоиды дитерпеновые.

Дитерпеновые алкалоиды обнаружены в различных видах живокости (метилликаконитин, элатин, дельсемин и др.) и аконита (аконитин, зонгорин и др.):

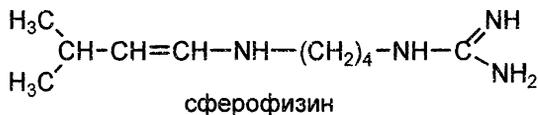


ХII. Алкалоиды с азотом в боковой цепи и ациклические алкалоиды.

К алкалоидам с азотом в боковой цепи относятся, например, эфедрин, который содержится в эфедре хвощевой сем. эфедровых; колхицин и колхамин — в безвременнике великолепном сем. спаржевых (лилейных):



К ациклическим алкалоидам относится, например, сферофизин, выделенный из сферофизы соланцовой сем. бобовых:



Физико-химические свойства алкалоидов.

В состав большинства алкалоидов входят углерод, водород, азот и кислород. Кроме того, некоторые алкалоиды содержат в своем составе еще и серу (алкалоиды кубышки желтой). Алкалоиды, в состав которых входит кислород, обычно кристаллические вещества. Некоторые алкалоиды не содержат кислорода и представляют собой чаще всего летучие маслянистые жидкости (никотин, анабазин и др.). Большинство алкалоидов оптически активные вещества, без запаха, горького вкуса, с четкой температурой плавления или кипения.

Значительное большинство алкалоидов — бесцветные вещества, но известно небольшое число окрашенных алкалоидов, такие как, например, берберин, серпентин,

хелеритрин, имеющие желтую окраску; сангвинарин — оранжевую. Ряд алкалоидов в УФ свете имеют характерное свечение (флюоресценцию).

Основные (щелочные) свойства у различных алкалоидов выражены в разной степени. В природе чаще всего встречаются алкалоиды, которые по своему строению относятся к третичным аминам, реже — к вторичным, а также алкалоиды, которые являются четвертичными аммонийными основаниями. Константы диссоциации известных алкалоидов колеблются в очень больших пределах: от 10^{-1} до 10^{-12} и более. К наиболее сильным основаниям относится кодеин ($K = 9 \cdot 10^{-7}$), к наиболее слабым — кофеин ($K = 4,1 \cdot 10^{-14}$). В соответствии с этим алкалоиды образуют соли различной прочности. Алкалоиды с очень малой величиной диссоциации, например, кофеин, колхицин, прочных солей не образуют.

Соли алкалоидов — белые кристаллические вещества. Как правило, хорошо растворимы в воде и этиловом спирте (особенно в разбавленном при нагревании). Плохо или совсем нерастворимы в большинстве органических растворителей (хлороформ, этиловый эфир, дихлорэтан и др.). Но известны соли некоторых алкалоидов, плохо растворимые в воде (сульфат хинина, сульфат таспина), а также соли алкалоидов, которые растворяются в органических растворителях. Например, гидробромид скополамина, гидрохлорид папаверина растворяются в хлороформе.

Алкалоиды-основания в большинстве своем хорошо растворимы в органических растворителях и нерастворимы или плохо растворимы в воде. Однако есть алкалоиды, которые хорошо растворимы не только в органических растворителях, но и в воде. Например, цитизин, метилцитизин, кофеин и некоторые другие.

Алкалоиды образуют соли с кислотами подобно сочетанию аммиака с соляной кислотой в аммониевых солях.

Раствор аммиака, карбонаты и магния оксид разлагают соли алкалоидов до свободных оснований, щелочи могут вызвать деструкцию соединений.

неоднороден и поэтому невозможно изложить механизм биосинтеза в виде всеобъемлющей схемы.

Тем не менее, и для образования алкалоидов характерны некоторые универсальные принципы. Обусловлено это тем, что при всем обилии форм общим для подавляющего большинства алкалоидов является наличие в их молекуле либо одного из простых пяти- или шестичленных азотсодержащих гетероциклов типа, например, пирролидина, пиперидина или пиридина, либо этих же простейших N-гетероциклов, но уже сконденсированных с другими карбо- и гетероциклами с образованием на этой базе более сложных, часто полициклических структур. Таким образом, основу строения алкалоидов составляет относительно небольшое число стандартных структурных элементов. Их образование не связано с тем, в какие соединения они включаются на дальнейших этапах биосинтеза, так как этот процесс осуществляется за счет одних и тех же первичных предшественников через сходные промежуточные стадии.

Первичными предшественниками алкалоидов почти всегда являются аминокислоты, причем в этой роли чаще всего выступают орнитин, аргинин, лизин, кислота аспарагиновая, тирозин и триптофан. Исходными реакциями биосинтеза в большинстве случаев являются декарбоксилирование, окислительное дезаминирование или переаминирование указанных аминокислот или соответствующих им аминов. Далее обычно следует прямое трансметилирование полученных промежуточных соединений, после чего происходит циклизация алифатических цепей предшественников в разные гетеро- и карбоциклические структуры.

Усложнение структуры путем введения дополнительных метильных групп может иметь место на любых стадиях биосинтеза алкалоидов, однако чаще всего эта реакция происходит именно на уровне их алифатических предшественников. Важным моментом является то, что метилирование в биосинтезе алкалоидов не только предшествует циклизации и конденсации, но и направляет их

ход. От присутствия CH_3 -групп в том или ином положении молекулы предшественника зависит, каким образом происходит замыкание кольца, давая начало карбоциклическому или гетероциклическому фрагменту молекулы алкалоида.

Из процессов циклизации универсальное значение при образовании алкалоидов имеют, прежде всего, те реакции, которые с привлечением алифатически связанного азота аминокислоты приведут к образованию N-гетероциклических структур. Это сопряжено с образованием C-N-связей. К таким связям могут привести разные межмолекулярные и внутримолекулярные реакции, однако важнейшими являются реакция образования азометинов (шиффовых оснований) и реакция по типу конденсации Манниха.

Азометины могут образовываться либо спонтанно, либо ферментативно из соединений, содержащих amino- и карбоксильные группы (схема 1). Амины, которые принимают участие в образовании шиффовых оснований (А), обычно синтезируются при декарбоксилировании аминокислот, карбонильные же соединения во многих случаях образуются из аминов в результате переаминирования и окислительного дезаминирования. При конденсации Манниха формирование C-N-связей на основе тех же функциональных групп происходит через промежуточное образование N-гидроксиметильного производного или кислого амида в зависимости от того, используется ли в качестве карбонильного соединения альдегид (В) или ацил-КоА(С).

Существенным в биосинтезе алкалоидов является то, что процессы циклизации, ведущие к замыканию алифатических цепей предшественников в гетероциклы на первых этапах этого процесса, на последующих этапах, как правило, дополняются процессами конденсации. В ходе последних, отдельные кольца, соединяясь друг с другом, образуют более сложные, часто полициклические структуры. В ряде случаев образование алкалоидов сопряжено с расщеплением (или размыканием) ранее сформировавшихся циклических структур в результате разрыва C-C-, C-N- или C-O-связей. Усложнение углеродного

аминогрупп путресцина, а после этого — окислительное дезаминирование метилпутресцина, в результате чего образуется N-метиламинобутаналь. При циклизации этого альдегида возникает катион N-метилпирролина, который и является непосредственным предшественником пирролидинового кольца у всех алкалоидов, имеющих в своем составе этот пятичленный азотсодержащий гетероцикл.

Наряду с орнитином роль предшественника пирролидинового ядра могут выполнять и некоторые другие соединения, которые связаны с ним ходом метаболических превращений. Это в первую очередь аминокислота аргинин.

Пирролизидиновое ядро алкалоидов, представляющее собой циклическую структуру, составленную из двух пирролидиновых колец с общим атомом азота, образуется также из орнитина через стадию промежуточного продукта — путресцина. В данном случае этот диамин сначала подвергается окислительному дезаминированию или переаминированию с образованием 4-аминобутаналя, две молекулы которого затем соединяются, давая шиффово основание (схема 20). Последнее (или соответствующее ему соединение без двойной связи) циклизуется, после чего следуют отщепление аминогруппы, полное восстановление циклического ядра и во многих случаях еще и гидроксирование. В результате образуются специфические бициклические производные типа пирролизидиновых спиртов или так называемые нециновые основания, которые и являются основным структурным элементом всех пирролизидиновых алкалоидов. Отдельные алкалоиды этого класса представляют собой сложные эфиры того или другого нецинового основания и одной или двух весьма специфических органических кислот, встречающихся только в растениях, обладающих способностью к синтезу алкалоидов этой группы. Они называются нециновыми кислотами, представляют собой одно- или двухосновные карбоновые кислоты сложной разветвленной структуры и образуются, как правило, из разветвленных аминокислот (изолейцин, валин).

Биосинтез бициклического ядра тропановых алкалоидов можно рассматривать как продолжение биосинтеза пирролидинового кольца (см. схему 2). Образовавшийся по этому пути катион N-метилпирролиния конденсируется с ацетоуксусной кислотой, в результате чего образуется гигрин- α -карбоновая кислота. После декарбоксилирования этой кислоты возникает гигрин, который через одну-две промежуточные

стадии превращается в тропин — соединение характерной бициклической структуры, скелет которого представляет собой конденсат пирролидинового и пиперидинового ядер с общим для обоих колец атомом азота. Тропин интактно включается в алкалоиды тропанового ряда и является, таким образом, непосредственным предшественником представителей этого класса. Для большинства тропановых алкалоидов характерно наличие сложноэфирной связи с кислотой через ОН-группу тропина, причем в качестве кислотного компонента чаще всего (в частности, у пасленовых) выступает троповая кислота. Последняя является производным ароматической аминокислоты фенилаланина и образуется в результате внутримолекулярной перегруппировки его боковой цепи.

Широко распространенное среди алкалоидов *пиперидиновое кольцо* (входит в состав почти половины всех известных в настоящее время алкалоидов) синтезируется двумя различными путями: либо исходя из аминокислоты лизина, его метаболитов или его химического эквивалента — кадаверина, либо из ацетата. «Лизиновый» и «ацетатный» пути строго не изолированы и могут при биосинтезе некоторых алкалоидов функционировать параллельно. Превалирует все же «лизиновый» путь и, следовательно, у большинства алкалоидов этого класса пиперидиновое кольцо имеет аминокислотное происхождение.

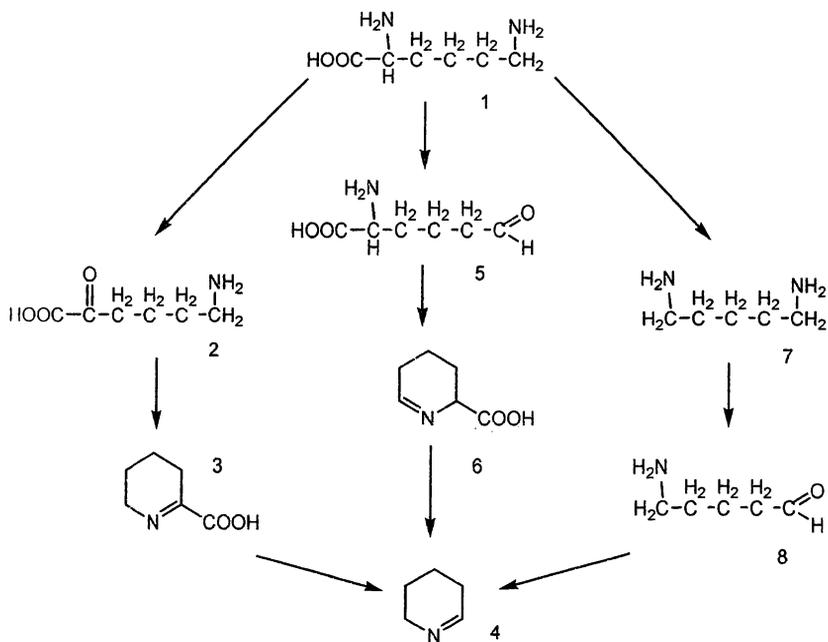


Схема 3. Лизиновый путь биосинтеза пиперидинового кольца (объяснения в тексте).

Лизин может превращаться в пиперидин тремя путями (схема 3). По первому из них от лизина (1) путем окислительного дезаминирования отщепляется α -аминогруппа. В результате этого образуется кислота 5-амино- α -кетоглютапроновая (2), которая затем спонтанно циклизуется в кислоту пиперидеин-2-карбоновую (3). Из последней при декарбосилировании возникает пиперидеин (4) — непосредственный предшественник пиперидинового кольца алкалоидов. По другому механизму путь к образованию того же предшественника начинается с отщепления от лизина концевой аминогруппы. В таком случае промежуточными продуктами являются полуальдегид кислоты α -аминоадипиновой (5) и кислота пиперидеин-6-карбоновая (6). Наконец, возможен и путь через декарбосилирование лизина в симметричный амин кадаверин (7). Далее по этому механизму следует дезаминирование кадаверина в 5-аминопентаналь (8) с

последующим замыканием алифатической цепи аминокальдегида и образованием пиперидина.

На более отдаленных стадиях биосинтеза пиперидиновых алкалоидов пиперидин может вступать в реакцию с различными другими метаболитами, после чего обычно следуют дополнительные реакции конденсации, циклизации, окисления и т. д. В результате образуется вся разнообразная гамма пиперидиновых алкалоидов, большинство которых имеет сложную би-, три- или тетрациклическую структуру. Среди них наиболее характерными являются алкалоиды, основной структурный элемент молекулы которых представлен одно- или двукратным хинолизидиновым ядром — циклической структурой из двух конденсированных колец пиперидина, имеющих общий атом азота (ср. с пирролизидином).

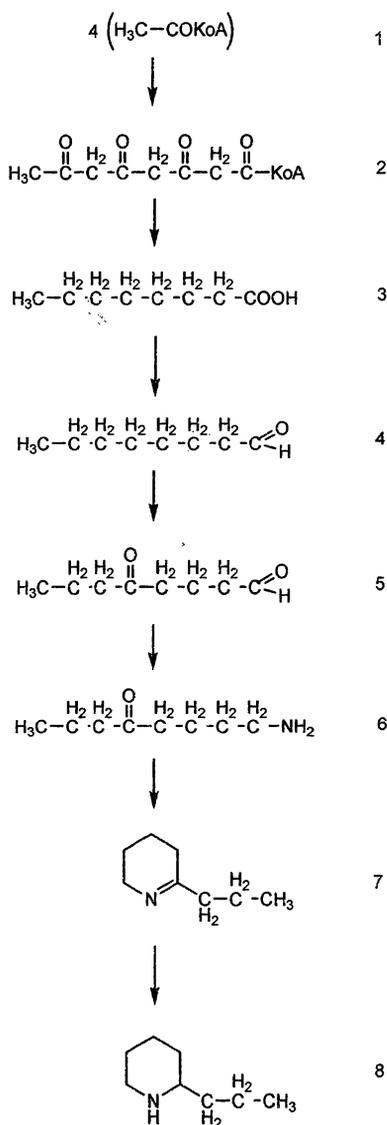


Схема 4. Ацетатный путь биосинтеза пиперидинового кольца (у алкалоидов типа кониина): 1- кислота уксусная, 2 - поли-β-кетокислота, 3- кислота октановая, 4- октановый альдегид (октаналь), 5- 5-кетоктаналь, 6 - 5-кетоктиламин, 7 - γ-коницин, 8 – конин.

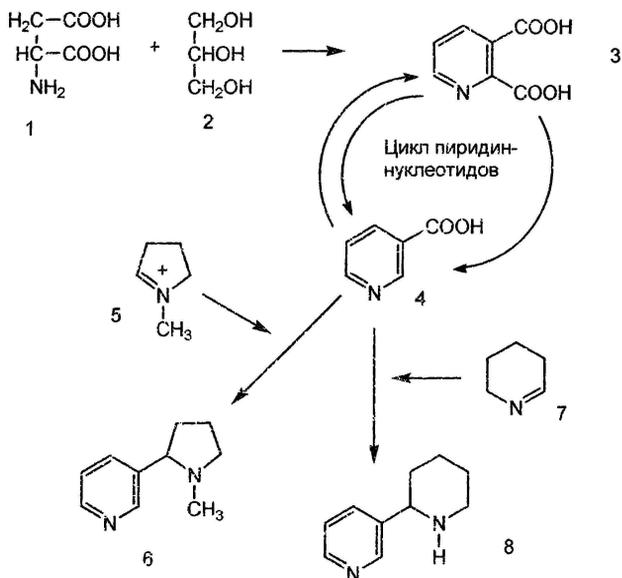


Схема 5. Биосинтез пиридинового кольца: 1 - кислота аспарагиновая, 2 - глицерол, 3 - кислота хинолиновая, 4 - кислота никотиновая, 5 - катион 4-метил-пирролия, 6 - никотин, 7 - пиперидин, 8 - анабазин.

Однако возможно образование пиперидинового кольца алкалоидов по «лизиновому» пути и без промежуточного образования пиперидина. В частности, бициклическое ядро простейших хинолизидиновых алкалоидов типа люпинина может синтезироваться через промежуточную стадию 5-аминопентанала путем реакций, сходных с реакциями, которые наблюдаются при биосинтезе пирролизидиновых алкалоидов (см. схему 2).

«Ацетатный» путь образования пиперидинового кольца характерен для биосинтеза алкалоидов типа кониина. В этом процессе из четырех молекул ацетата синтезируется поликетидная цепь (схема 4), которая затем превращается в октановую кислоту с последующим восстановлением ее в соответствующий альдегид. Далее следует окисление альдегида в 5-кето-производное и превращение его в амин, после чего

происходит циклизация с образованием кониина. Благодаря такой специфике биосинтеза для алкалоидов группы кониина характерно наличие в молекуле трехуглеродной боковой цепочки, прикрепленной к одному из соседних к атому азота углероду гетероциклического ядра пиперидина.

Пиридиновое кольцо встречается лишь у немногих алкалоидов (никотин, анабазин), однако, помимо того, оно входит в структуру ряда важнейших и универсальных для всех организмов пиридиновых нуклеотидов (НАД, НАДФ и др.). Непосредственным предшественником этого кольца всегда является кислота никотиновая, но при этом сама никотиновая кислота у растений, в отличие от человека, животных и большинства микроорганизмов, образуется не за счет аминокислоты триптофана, а за счет алифатических соединений более простого строения. В растениях это кислота аспарагиновая и глицерол или его фосфорилированное производное — фосфоглицериновый альдегид (схема 5). После конденсации и ряда промежуточных реакций уже на уровне циклического продукта из этих соединений образуется кислота хинолиновая. Далее кислота хинолиновая проходит реакции так называемого пиридиннуклеотидного цикла, в результате чего от нее отщепляется CO_2 и она превращается в кислоту никотиновую.

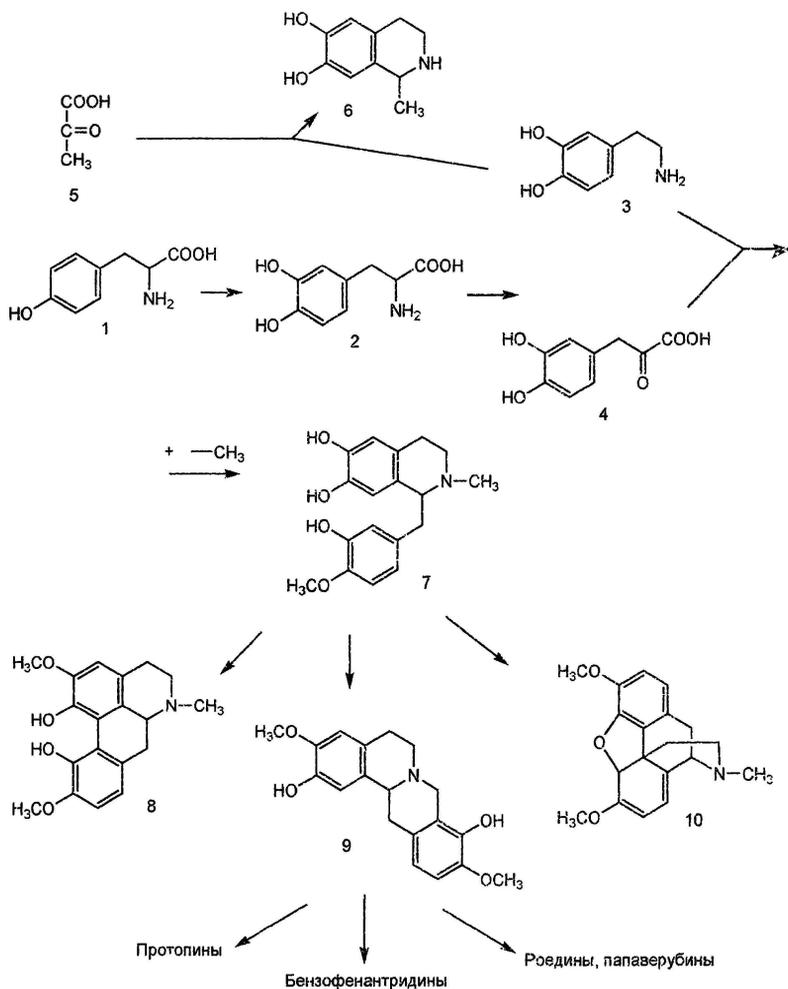


Схема 6. Биосинтез изохинолиновых алкалоидов: 1 - тирозин, 2 - ДОФА, 3 - дофамин, 4 - кислота 3,4-дигидроксифенилтирвиноградная, 5 - кислота пировиноградная, 6 - тетрагидроизохинолин, 7 - 1-бензилизохинолины (ретикулин), 8 - апорфины, 9 - протоберберины, 10 - морфины.

Последняя и служит непосредственным предшественником пиридиновых алкалоидов, причем в случае биосинтеза никотина эта кислота конденсируется с катионом N-метилпирролия (с

потерей последней COOH-группы в результате отщепления (O_2), в случае анабазина — с пиперидином.

В случае биосинтеза изохинолинового ядра, являющегося основным структурным элементом разнообразных и весьма сложных по химическому строению изохинолиновых алкалоидов (в эту группу, в частности, входят и важные опиийные алкалоиды), предшественником служит ароматическая аминокислота тирозин. В этом процессе тирозин сначала окисляется в 3,4-дигидроксифенилаланин (ДОФА), после чего следует декарбоксилирование с образованием дофамина (схема б). Далее образовавшийся дофамин вступает в реакцию с карбонильным соединением, что и приводит к замыканию гетероциклического кольца и образованию изохинолинового ядра. В простейшем случае в роли указанного карбонильного компонента может выступать кислота пировиноградная, при конденсации которой с дофамином образуются простейшие изохинолиновые алкалоиды типа тетрагидроизохинолинов (например, сальсолин). Однако в большинстве случаев дофамин реагирует с карбонильным производным тирозина — кислотой 3,4-дигидроксифенилпировиноградной (образуется путем окислительного дезаминирования тирозина и включения в ароматическое кольцо дополнительной гидроксигруппы). В результате получают трехкольцевые изохинолиновые алкалоиды типа бензилизохинолинов, из которых путем различных модификаций структуры далее образуются все остальные изохинолиновые алкалоиды более сложного строения.

Дальнейшее усложнение строения бензилизохинолинов заключается в основном в конденсации имеющихся циклических элементов и во внутримолекулярной перестройке, в результате чего возникают новые кольцевые структуры разной конфигурации. В частности, когда конденсируются ароматические кольца бензилизохинолина, в молекуле появляется третье шестичленное углеродное кольцо с образованием четырехкольцевых изохинолиновых алкалоидов типа апорфинов. Когда же дополнительная циклизация

происходит через атом азота, то из бензилизохинолинов образуются алкалоиды типа протоберберинов, в четырехкольцевой структуре которых помимо изохинолинового ядра фактически имеется и хинолизидиновое ядро. После дополнительных перегруппировок и модификаций молекул из протоберберинов, в свою очередь, образуются изохинолиновые алкалоиды типа протопинов, бензофенантридинов, роединов и папаверубинов.

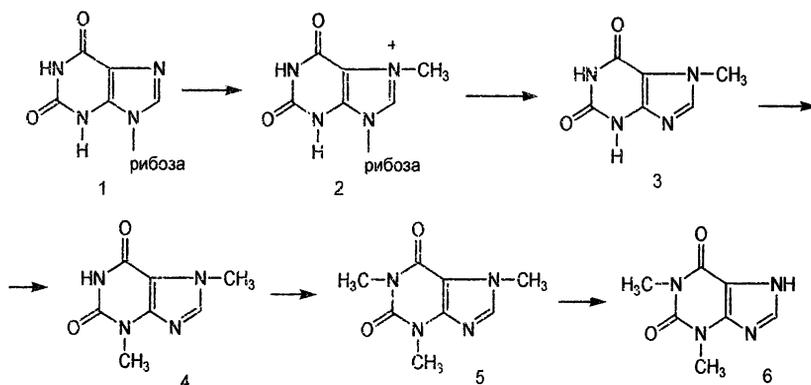


Схема 7. Биосинтез пуриновых алкалоидов: 1 - ксантозин, 2 - 7-*N*-метилксантозин, 3 - 7-*N*-метилксантин, 4 - теобромин, 5 - кофеин, 6 - теофиллин.

Важнейшие изохинолиновые алкалоиды — морфинаны — получают свое начало также от бензилизохинолинового предшественника, причем в данном случае происходит окислительная циклизация углеродного скелета последнего, которая сопровождается образованием новой С-С-связи и определенной реорганизацией гетероцикла.

Биосинтез хинолинового ядра алкалоидов окончательно еще не расшифрован, однако установлено, что исходным предшественником в этом процессе является либо аминокислота триптофан (алкалоиды хинного дерева), либо одно из промежуточных соединений его биосинтеза — кислота антраниловая (алкалоиды мордовника и представителей семейства рутовых). Индольное ядро широко распространенных индольных алкалоидов происходит от триптофана, который на

первой стадии биосинтеза обычно подвергается декарбоксилированию с образованием триптамина (схема 7). Далее могут следовать разные типы конденсации триптамина (или его N-метильного производного) с разнообразными метаболитами, причем этот процесс, как правило, сопровождается циклизацией с образованием другого шести- или пятичленного N-гетероцикла, а часто также некоторых других циклических структур. Так, при конденсации триптамина с активированным ацетатом образуются индольные алкалоиды типа гармана. Конденсация же триптамина с монотерпеном секологанином приводит к образованию многочисленных иридоидных индольных алкалоидов разнообразной структуры.

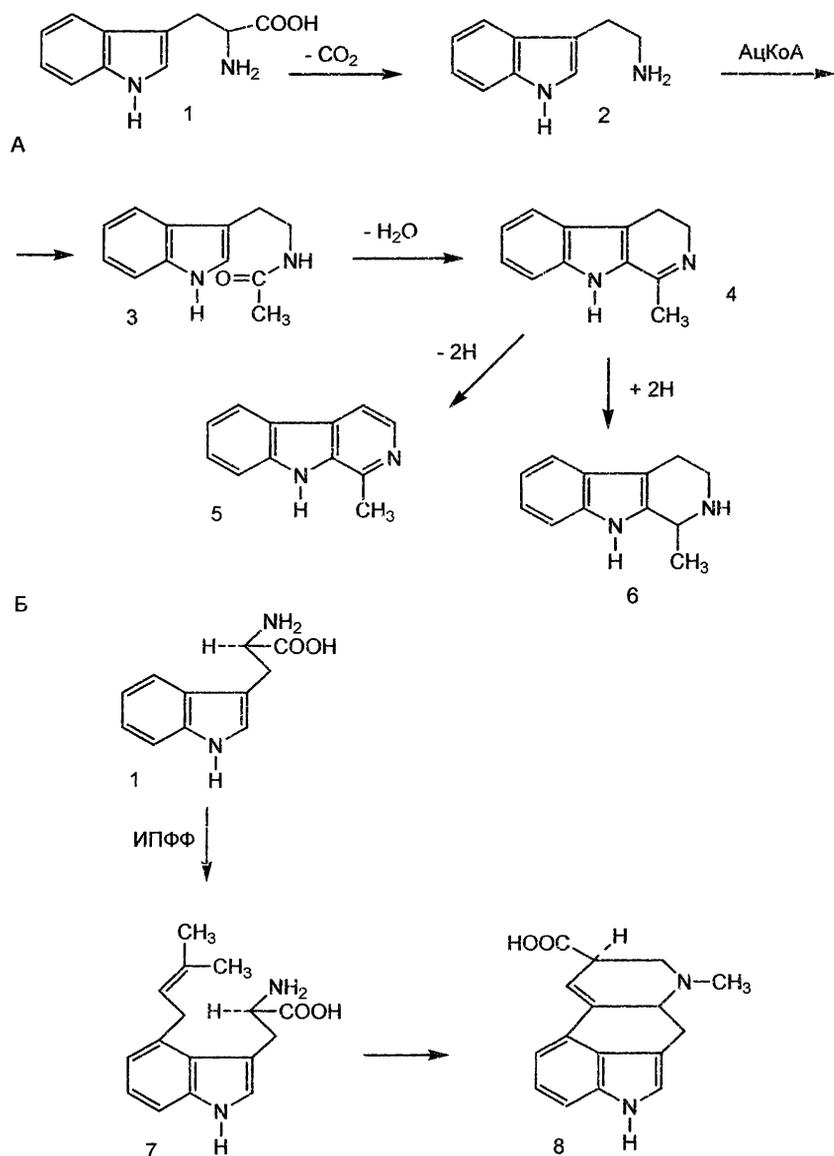


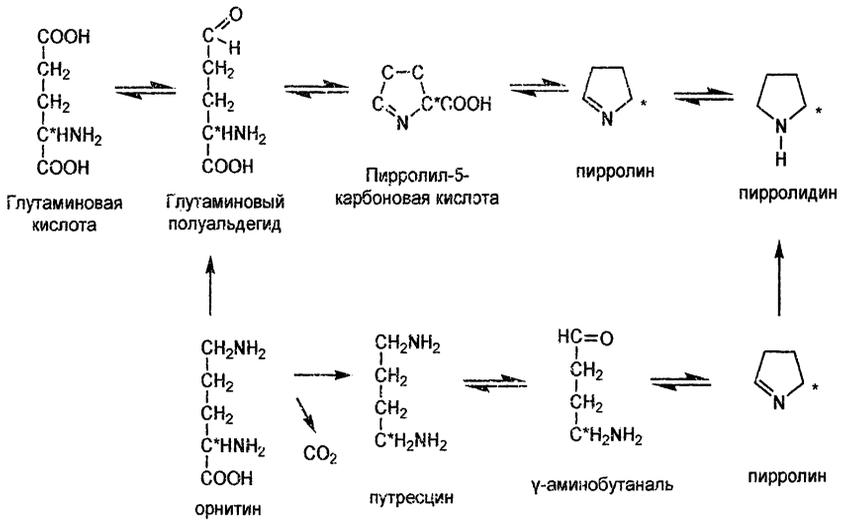
Схема 8. Биосинтез индольных алкалоидов типа гармана (А) и эргоалкалоидов (Б): 1 - триптофан, 2 - триптамин, 3 - N-ацетилтриптамин, 4 - гарманин, 5 - гарман, 6 - тетрагидрогарман, 7 - 4-диметилаллилтриптофан, 8 - лизергиновая кислота.

Однако триптофан может дать начало индольным алкалоидам и без предварительного декарбоксилирования его в триптамин. В частности, биосинтез эргоалкалоидов (алкалоиды спорыньи) начинается с конденсации триптофана с «активированным изопреном» — диметилаллилной формой изопентенилдифосфата. Далее из этих двух компонентов после ряда сложных реакций образуются полициклические соединения с двумя N-гетероциклами — кислоты лизергиновая и изолизергиновая (стереоизомеры), которые являются основными структурными элементами всех эргоалкалоидов.

Важная группа *пуриновых алкалоидов* отличается от других алкалоидов тем, что их предшественниками являются не аминокислоты, а промежуточные продукты биосинтеза нуклеиновых кислот (схема 8). Исходным соединением является ксантозин, который через промежуточные стадии N-метилксантозина, N-метилксантина и теобромина превращается в кофеин. Теофиллин образуется из кофеина путем деметилирования пятичленного гетероцикла последнего.

Как уже описывалось выше, в основе биосинтеза алкалоидов лежит образование соответствующих гетероциклов. Исходными веществами для образования гетероциклов, содержащих азот, являются аминокислоты или продукты их декарбоксилирования - амины. Приведем конкретные схемы образования ряда гетероциклов на основании опытов по кормлению растений мечеными аминокислотами. Меченые атомы углерода обозначены звездочками.

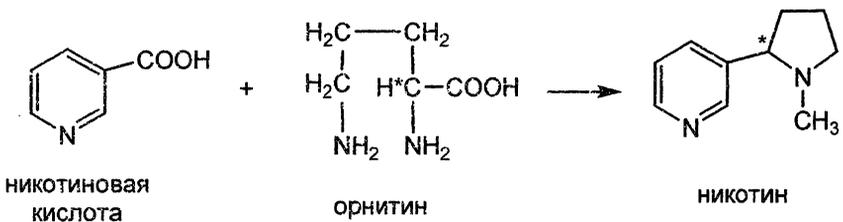
Глутаминовая кислота и орнитин служат источниками образования пирролидина:



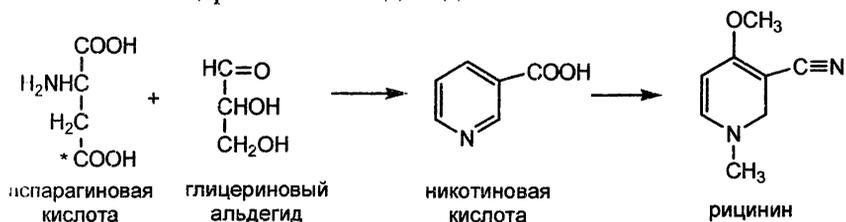
Орнитин, введенный в листья белены, включается в тропановое кольцо гиосциамина:



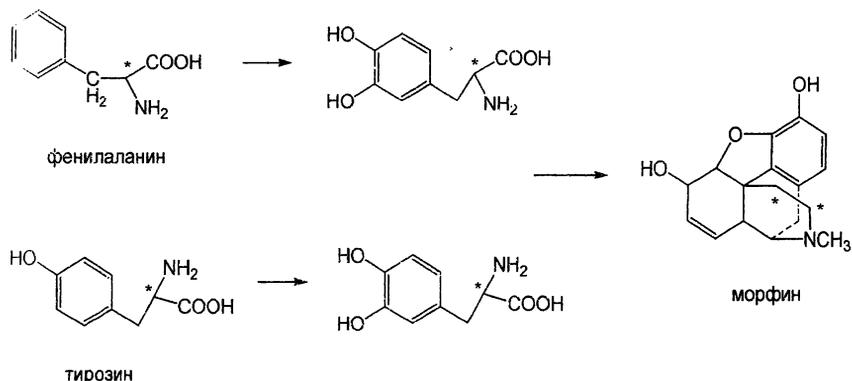
Никотиновая кислота и орнитин в листьях табака превращаются в никотин:



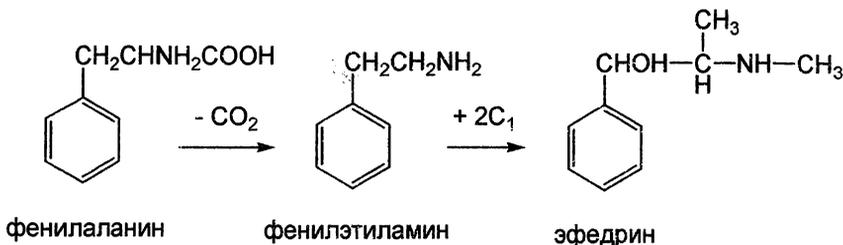
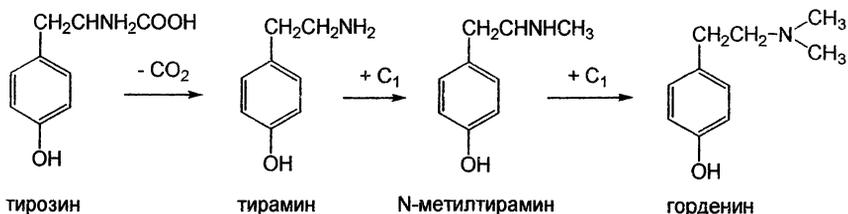
Из никотиновой кислоты у клещевины образуется рицинин, а сама никотиновая кислота возникает из аспарагиновой кислоты и глициринового альдегида:



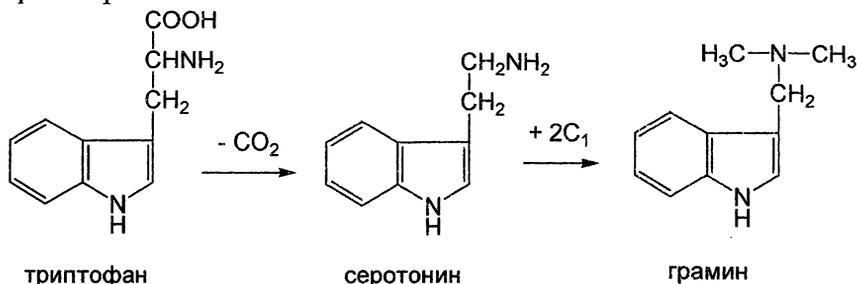
При кормлении мака *Papaver somniferum* мечеными фенилаланином и тирозином был получен морфин, содержащий изохинолиновое кольцо.



Лизин превращается в амин кадаверин, который является непосредственным предшественником анабазина, лупинина, спартеина и других алкалоидов:



Алкалоид из проростков ячменя грамин образуется из триптофана:



При синтезе стероидных алкалоидов атом азота внедряется в кольцо при помощи реакции трансминирования.

Большинство алкалоидов содержит группу $>N-CH_3$. Метильные группы у таких алкалоидов, как никотин, риганин, гиосциамин, морфин и др., появляются в результате переноса их от метионина и аналогичных соединений. Источником метильных групп могут служить также муравьиная кислота, формальдегид, серин и гликолат.

Алкалоиды столь разнообразны по строению, что нет возможности предложить единую гипотезу, а тем более единую теорию их образования в растениях. По этой же причине трудно

допустить, что все они, разные по строению, выполняют одну общую во всех растениях биологическую роль.

О роли алкалоидов в растениях высказано много предположений. Основные из них следующие.

Алкалоиды — отбросы жизнедеятельности растений. Сторонники этой гипотезы рассматривают алкалоиды как конечные продукты процесса обмена веществ, появляющиеся в результате распада азотистых соединений. В подтверждение этому приводят, в частности, факт увеличения с возрастом количества алкалоидов в некоторых растениях. Однако имеются серьезные возражения против этой гипотезы. Во-первых, повышение количества алкалоидов с возрастом наблюдается только у небольшой части алкалоидоносных растений. Во-вторых, если алкалоиды действительно отбросы, то они должны присутствовать абсолютно во всех растениях. Далее, отбросы должны тем или иным образом удаляться из организма, однако этого не наблюдается. Более того, алкалоиды-основания в растениях связываются с разными органическими кислотами и в виде солей остаются в растениях.

Алкалоиды — запасные вещества. Динамика изменения количества алкалоидов в разных органах растений на разных этапах его развития привлекается как доказательство роли алкалоидов как запасного азотистого материала. Но это доказательство носит косвенный характер. В то же время имеются факты, когда в семенах бесспорно алкалоидоносного растения среди запасных питательных веществ алкалоидов нет: они появляются значительно позже, когда из семян разовьются проростки (в маке снотворном, хинном дереве и ряде других растений).

Очевидно, что первые две гипотезы прямо противоположны друг другу.

Алкалоиды — защитные вещества. Известны факты, когда присутствие алкалоидов предохраняет растение от поедания животными. Однако известно и другое: козы поедают листья табака, кролики — листья красавки, а птицы — ягоды этого растения и т.д. Имеются также насекомые-вредители, которые

поглощают зеленую массу вместе с алкалоидами без какого-либо вреда для себя.

Алкалоиды — активные и необходимые вещества в процессах биосинтеза, протекающих в растениях. Данное представление о роли алкалоидов большинством ученых считается наиболее достоверным. Имеются многочисленные факты, подтверждающие наличие связи между алкалоидами и физиологией растений. Алкалоиды, например, иногда выступают в роли сенситизаторов, т.е. веществ, усиливающих чувствительность клеток и тканей растений к отдельным частям солнечного спектра. Содействуя поглощению растениями солнечных лучей, они ускоряют протекание фазы образования и развития органов плодоношения. Имеются данные о положительном влиянии некоторых алкалоидов на процессы роста растений. Известно широкое использование алкалоида колхицина для получения полиплоидных форм растений, в том числе и самих алкалоидоносов. Предполагается, что алкалоиды с пиридиновым и пиперидиновым кольцами служат материалом для синтеза пиридиннуклеидных ферментов. Алкалоидам иногда отводится роль передатчиков кислорода. Эта передача осуществляется через N-оксидные формы алкалоидов. Например, в крестовнике алкалоиды-основания и их N-оксиды всегда находятся в определенном равновесии, разном в зависимости от фазы вегетации растения.

Указывается, что алкалоиды, будучи весьма динамичными, играют роль внутренних буферов в растительной клетке при дефицитном питании. Так, при длительном голодании, вызывающем распад белков, идет накопление алкалоидов, а в случае недостатка снабжения клетки азотом при наличии углеводов наблюдаются распад алкалоидов и синтез белка за счет алкалоидного азота.

Имеются высказывания даже о том, что алкалоиды способствуют выздоровлению растений. В подтверждение приводят факты концентрации алкалоидов в органах растений, патологически измененных в результате механических повреждений (атропина — в опытах с беленой, хинина — в коре

хинного дерева при соскабливании коры или частичном ее удалении).

Химический синтез алкалоидов

1. Пилокарпиновые алкалоиды.

Пилокарпин был впервые выделен из листьев бразильского растения *Pilocarpus Jaborandi* еще в 1875 г. Хотя его изучению было уделено внимание многих исследователей, структуру алкалоида удалось окончательно подтвердить синтезом лишь в 1933 г.

Наряду с хинином, морфином, эметином и некоторыми другими алкалоидами пилокарпин принадлежит к числу наиболее практически ценных природных лекарственных веществ. В области изучения пилокарпиновых алкалоидов достигнуты весьма значительные успехи. Помимо того, что осуществлены многочисленные лабораторные синтезы этих алкалоидов, в настоящее время уже разработаны и методы производственного получения пилокарпина – ценного лекарственного вещества, незаменимого антиглаукомного средства.

По своей фармакологической характеристике пилокарпин является типичным парасимпатикотропным соединением. Он оказывает депрессорный эффект на кровяное давление, замедляет сердечную деятельность, усиливает перистальтику кишечника, стимулирует секрецию желез (особенно потовых). Наиболее практически важным свойством его, используемым для лечения глаукомы и некоторых других глазных болезней, является способность снижать внутриглазное давление; одновременно происходит сильное сужение зрачков (миотический эффект).

В больших дозах пилокарпин очень токсичен: вызывает упадок кровообращения и паралич сосудодвигательного центра. Максимальная разовая доза его – 0,002 г; суточная – 0,004 г.

Сопутствующие пилокарпину алкалоиды – изопилокарпин, пилокарпидин и пилонин проявляют аналогичное, но значительно более слабое физиологическое действие.

Листья *P.Jaborandi* содержат примерно 0,6-0,9% алкалоидов (на сухое сырье), причем на долю пилокарпина приходится до 90% общей суммы алкалоидов. Из тонны сухих листьев *P.Jaborandi* получают примерно 5 кг азотнокислой или солянокислой соли пилокарпина.

В настоящее время разработано несколько путей синтеза пилокарпина. В основу этих синтезов положен принцип постепенного наращивания молекулы, начиная с лактонной (пилоповой) ее части. Такой подход к синтезу оказался наиболее целесообразным, так как дает возможность на самых ранних этапах синтеза (пилоповая и гомопилоповая кислоты) произвести необходимое разделение оптических и цис-транс (лабильных и стабильных) – изомеров, с тем, чтобы последующие стадии проводить с индивидуальными веществами, что значительно облегчает ход синтеза.

Попытки некоторых исследователей осуществить синтез пилокарпина, начиная с получения имидазольной, более стойкой части молекулы, с разделением образующихся изомерных соединений на завершающих этапах синтеза, не увенчались успехом. Задачу разделения сложной смеси изомерных конечных продуктов разрешить не удалось.

Из схем 9 и 10 видно, что полный синтез пилокарпина состоит из двух основных частей:

- получения гомопилоповой кислоты;
- получения пилокарпина, исходя из гомопилоповой кислоты.

Для получения гомопилоповой кислоты и других алкилпараконовых кислот в настоящее время разработано несколько путей синтеза. Наиболее изученный метод (схема 9) состоит в том, что из α -формил- β -этил-янтарного эфира (VIII) получают этиллитамалевый эфир (IX), лактонизация которого дает смесь изомерных эфиров этилпараконовой кислоты; из последней фракционированием и вымораживанием выделяют эфир лабильной этилпараконовой (пилоповой) кислоты (X). Переход от нее к гомопилоповой кислоте (III), т.е. удлинение цепи на CH_2 -группу, достигается в данном случае следующим путем. Хлорангидрид пилоповой кислоты (XI) действием

который при обработке спиртом в присутствии окиси серебра превращается в этиловый эфир гомопилоповой кислоты (XIII) (реакция Арида-Айстерта), омыляемый далее в гомопилоповую кислоту (III).

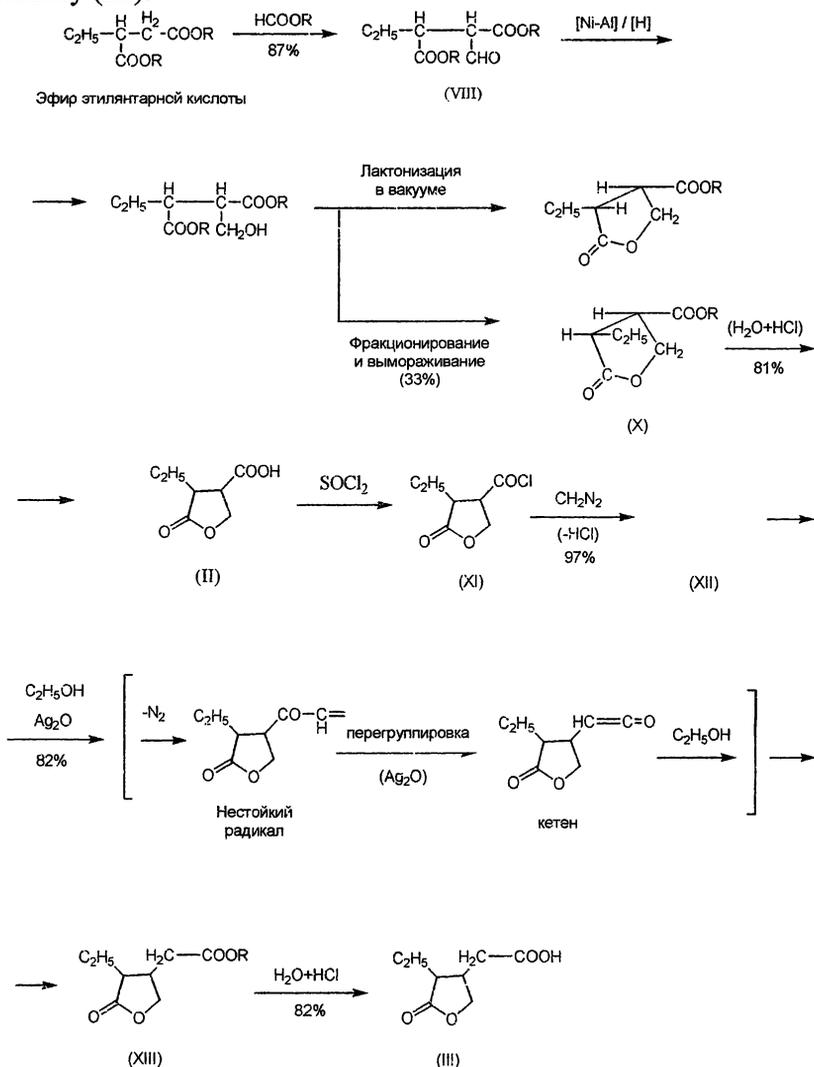


Схема 9. Синтез пилоповой и гомопилоповой кислот.

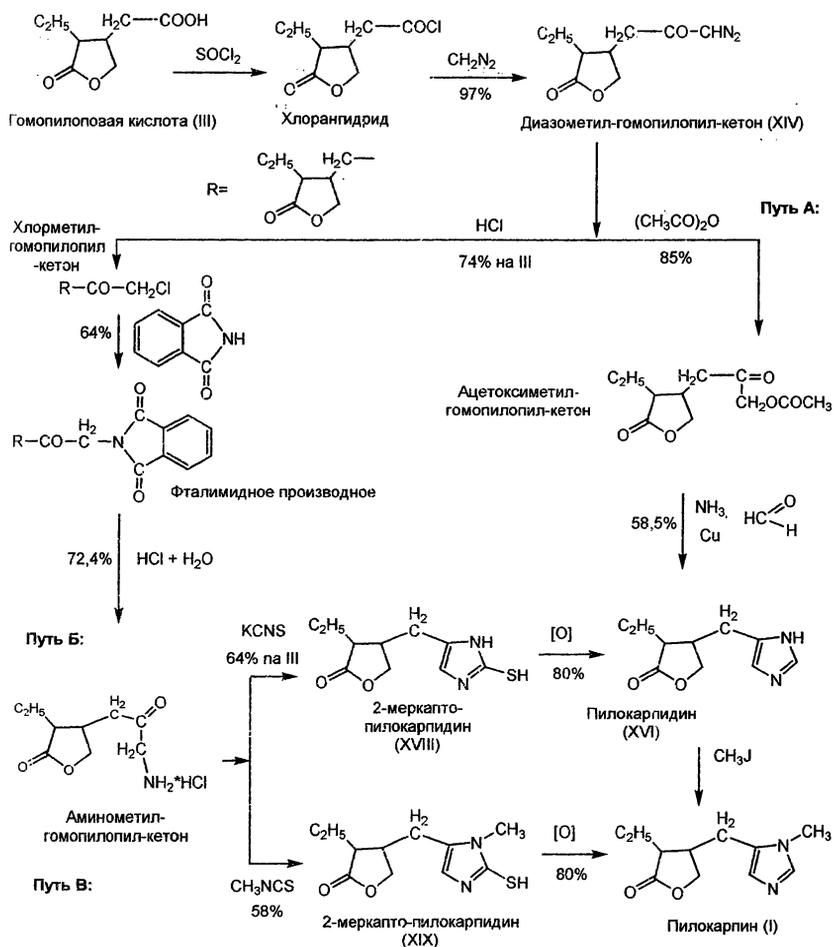


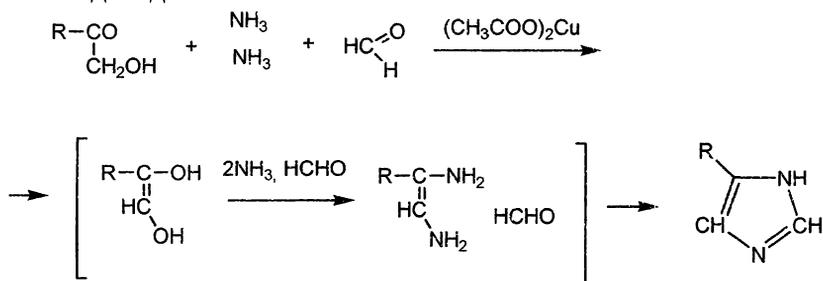
Схема 10. Пути синтеза пилокарпина (исходя из гомопилоповой кислоты).

Для получения оптически активной (+)-гомопилоповой кислоты, необходимой для синтеза (+)-пилокарпина, исходят из оптически активной (+)-пилоповой кислоты, получаемой расщеплением рацемической пилоповой кислоты оптически деятельным основанием, например, бруцином.

Для перехода от гомопилоповой кислоты к пилокарпину необходимо осуществить построение такого 1,5-дизамещенного имидазольного цикла, в котором гомопилопильный остаток

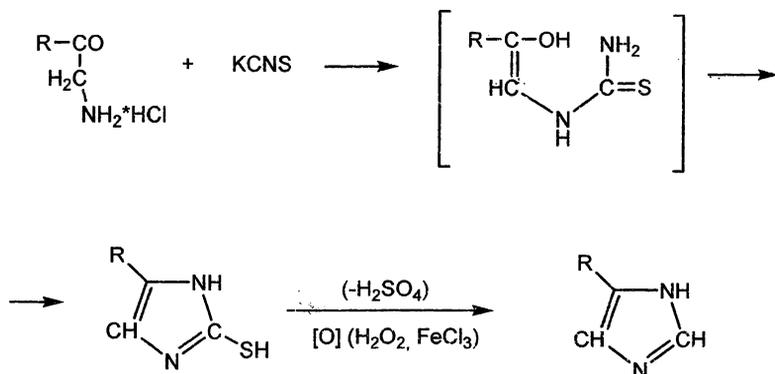
явился бы заместителем в положении 5; в положении 1 создаваемого цикла должна находиться метильная группа. В зависимости от путей достижения этой цели, разработано три основных метода синтеза пилокарпина, в которых применяются общие способы построения имидазольного гетероцикла с использованием в качестве главного исходного продукта гомопилоповой кислоты (см. схему 10).

Путь А (схема 10) основан на реакции между α -дикарбонильными соединениями (α -дикетонами или α -кетональдегидами), аммиаком и формалином. Применяя в качестве окислителя уксуснокислую медь, в этой реакции можно заменить трудно доступные α -дикетоны и α -кетональдегиды, соответственно, α -окискетонами или α -оксиальдегидами:



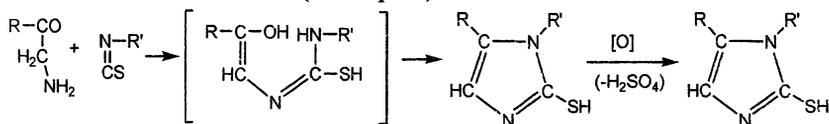
Использованием этой реакции для синтеза пилокарпина достигается превращение исходной гомопилоповой кислоты (III) через соответствующий diaзокетон (XIV) в ацетоксиметилгомопиллопелкетон (XV), который при взаимодействии с аммиаком и формалином дает пилокарпидин (XVI). Последний метилированием переводится в пилокарпин.

Путь Б (схема 10) основан на реакции α -аминокетонов с роданистым калием, ведущей к имидазольному соединению через промежуточное меркаптопроизводное, из которого меркаптогруппа удаляется окислением:

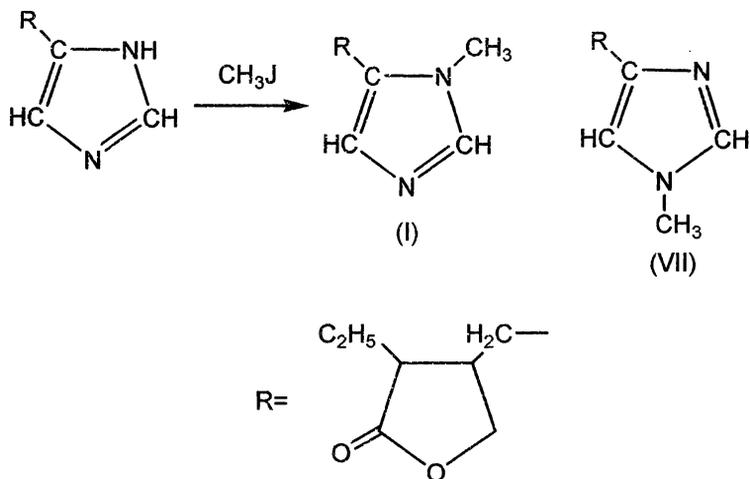


По этому методу, исходя из α -аминометилгомопилопилкетона (XVII), получают 2-меркаптопилокарпидин (XVIII), который далее переводят в пилокарпин, удаляя меркапто-группу и метилируя образующийся пилокарпидин (XVI).

Путь В (схема 10) основан на методе прямого получения 1,5-дизамещенных имидазолов, состоящем в конденсации α -аминокетонов с алкил- (или арил)-тиоизоцианатами:



Использование в этой реакции исходных продуктов с закрепленным положением необходимых заместителей (R, R') достигается получение исключительно 1,5-дизамещенного производного имидазола без образования 1,4-изомера, в то время как переход от монозамещенных имидазолов к дизамещенным соединениям путем алкилирования первых всегда сопровождается получением изомерных продуктов. Так, при метилировании пилокарпидина (заключительный этап синтеза по методу А и Б), наряду с пилокарпином (I), всегда образуется его структурный 1,4-изомер (VII):



В этой связи следует отметить преимущество пути синтеза В в схеме 10 перед путями А и Б. Конденсацией α -аминометилгомопилопилкетона (XVII) с метилтиоизоцианатом достигается прямое получение 2-мерkapто-пилокарпина (XIX), легко преобразуемого (окислением меркапто-группы) в пилокарпин. Здесь удастся избежать стадию получения пилокарпидина (XVI).

Разобранные пути синтеза пилокарпина вполне пригодны для получения и других пилокарпиновых алкалоидов, аналогов пилокарпина. При замене исходной (+)-гомопилоповой кислоты другими гомопараконовыми кислотами теми же путями были получены: исходя из рацемической гомопилоповой кислоты – рацемические пилокарпин и пилокарпидин, из гомоизопилоповой кислоты – изопилокарпин, из гомопилозининовой кислоты – пилосинин, из пропил- и изопропилгомопилозининовых кислот – пропил- и изопропилпилосинин и др. Используя различные алкил- и арилтиоизоцианаты, последним из рассмотренных методов получены такие аналоги пилокарпина, как этил, пропил, бензил и другие пилокарпидины и т. д.

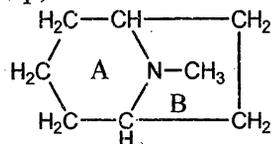
Таким образом, модифицируя промежуточные продукты и методы синтеза, удастся синтезировать не только саму молекулу

природного алкалоида, но и различные ее аналоги, т.е. удается ее видоизменять. Направление этих изменений в нужную для практических целей сторону (т.е. на увеличение эффективности пилокарпина) является одной из главнейших задач синтеза пилокарпиновых алкалоидов.

Полученный синтетическим путем пилокарпин полностью идентичен природному алкалоиду.

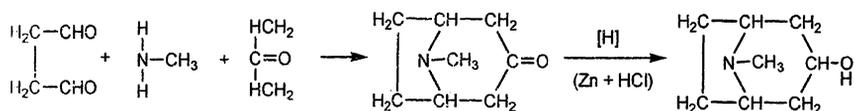
2. Алкалоиды тропана. Скополамин.

Бициклическое ядро тропана, представляющее собой конденсированную систему пиперидинового (А) и пирролидинового (В) ядер,



является структурной основой большой группы природных алкалоидов, содержащихся в различных растениях, главным образом, из семейства пасленовых (Solanaceae) – в красавке (*Atropa belladonna*), дурмане (*Datura stramonium*, D. Metel и пр.), белене (*Hyoscyamus niger*), а также в разных видах скополии, мандрагоры и кокаинового куста.

Тропин (III) и тропинон (VI) можно получить простым и изящным синтезом, осуществленным исходя из янтарного альдегида (VII), метиламина (VIII), и ацетона (IX):

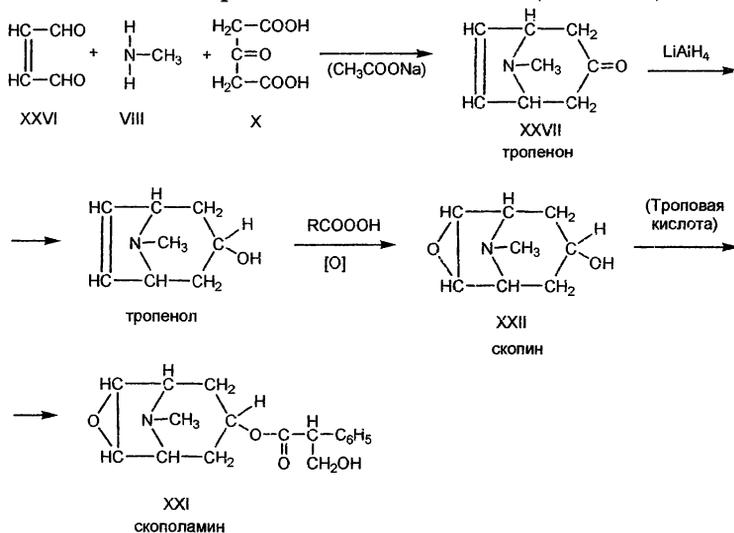


Главные представители ряда тропановых алкалоидов являются производными 3-окси- и 3-окси-2-карбокситропана: атропин, кокаин, скополамин.

Скополамин в качестве основного компонента входит в смесь алкалоидов, выделяемых из дурмана. Скополамин по своей химической природе является эфиром (-)-троповой кислоты и аминок спирта – скопина.

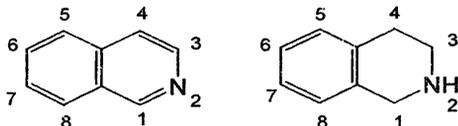
Синтетическое получение скополамина (XXI) осуществлено исходя из скопина (XXII) (но не из скополина) и троповой кислоты, полученных расщеплением природного скополамина.

Для синтеза скополамина предложен путь, представляющий значительный интерес также и для решения вопроса о биогенезе тропановых алкалоидов. При конденсации малеинового диальдегида (XXVI) с метиламином (VIII) и ацетондикарбоновой кислотой (X) было получено Δ -ненасыщенное тропановое производное – тропенон (XXVII), который можно рассматривать как основное промежуточное вещество в синтезе тропановых алкалоидов (схема 11).



3. Алкалоиды группы изохинолина. Морфин.

Гетероциклические изохинолиновое (β,γ -бензапиридиновое) и тетрагидроизохинолиновое ядра:



образуют структурную основу очень большого числа растительных алкалоидов, многие из которых являются ценными и широко применяемыми лекарственными

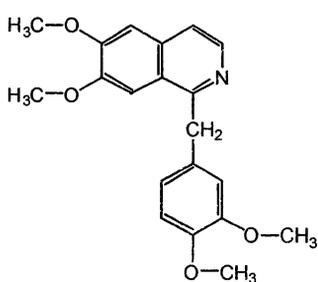
веществами. Наиболее важны следующие группы соединений этого ряда:

- Опиоидные алкалоиды (морфин и его производные, папаверин и др.).

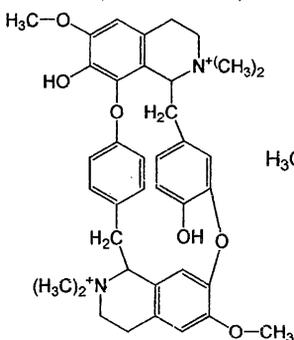
- Кураре-алкалоиды (курарин).

- Алкалоиды ипекакуаны (эметин).

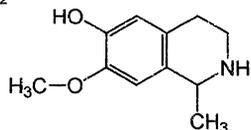
- Сальсолиновые алкалоиды (сальсолин).



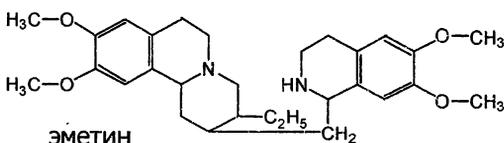
папаверин



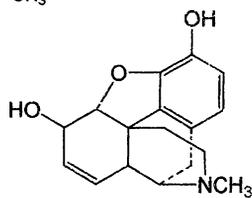
курарин



сальсолин



эметин



морфин

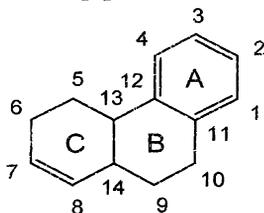
Различие в химической структуре рассматриваемых изохинолиновых алкалоидов обуславливает многообразие их физиологического действия: морфин и некоторые другие опиоидные алкалоиды обладают исключительно высоким болеутоляющим (анальгетическим) действием; папаверин характеризуется антиспазматической активностью; курарину свойственно парализующее действие на двигательные нервные окончания (обездвижение); для эметина наиболее характерно паразитицидное действие по отношению к возбудителям амёбной дизентерии; сальсолин является весьма активным депрессором.

В качестве примера приведем синтез морфина (схема 12).

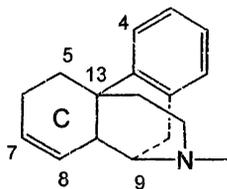
Морфин – главный алкалоид опия – уже более столетия применяется в медицине в качестве болеутоляющего средства и до настоящего времени остается одним из лучших анальгетиков. Уже 0,01 г морфина снимает ощущение боли. Обычно доза в 0,03 г является максимальной для человека (максимальная суточная доза – 0,1 г). Однако при длительном употреблении морфина наблюдается привыкание к препарату («морфинизм»), что является одним из недостатков морфина как лекарственного средства. К недостаткам морфина относится также угнетающее действие на дыхание и умственную деятельность.

Для осуществления синтеза морфина (I) необходимо решение следующих основных проблем:

1. Построение частично гидрированной фенантреновой системы, содержащей необходимые заместители для последующего построения морфинанового скелета.



2. Построение октагидроизохинолиновой системы (XXIV), включающей кольцо С фенантренового скелета и одновременно имеющей такое строение, что ее азотсодержащая часть $\begin{array}{c} \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \\ | \quad | \\ \text{---C---C---N---} \end{array}$ соединяет 9 и 13 углеродные атомы фенантренового ядра, т.е. осуществление перехода от фенантреновой системы к морфинановой.



3. Создание двойной связи в положении 7,8 морфинановой системы.

4. Создание эфирного кислородного мостика, соединяющего 4 и 5 углеродные атомы.

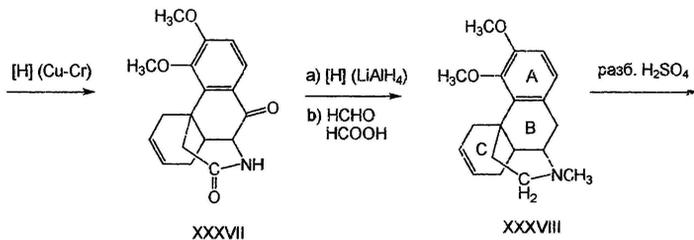
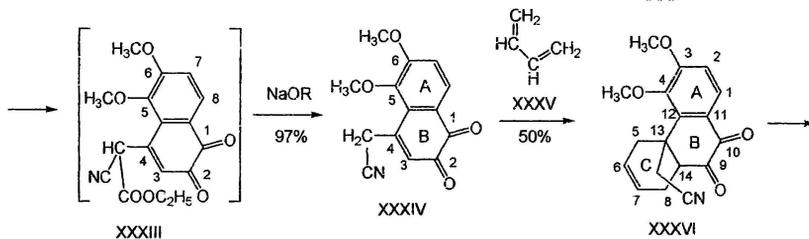
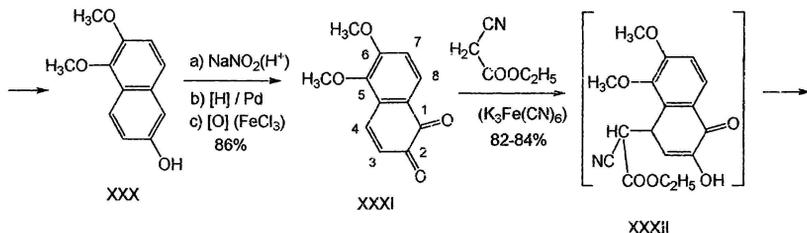
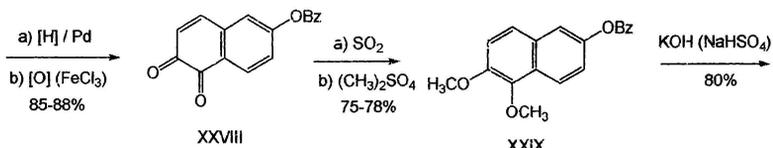
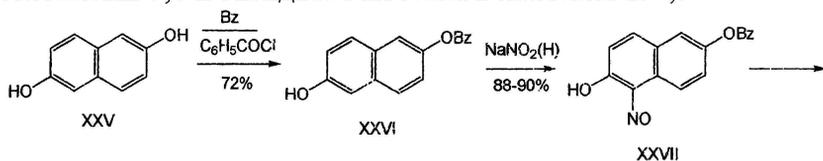
В связи с наличием в молекуле морфина пяти асимметрических углеродных атомов (C_5 , C_6 , C_9 , C_{13} , C_{14}), обуславливающих возможность существования большого числа стереоизомеров (теоретически — 32 оптически активных или 16 рацематов), серьезной проблемой синтеза является получение именно той стереоформы вещества, которая присуща природному алкалоиду.

Решение этой проблемы потребовало уже на ряде промежуточных стадий идентификации (главным образом по спектрам абсорбции) синтетических соединений с аналогичными веществами, получаемыми полусинтетическим путем из природного алкалоида.

Общая идея синтеза, направленная к решению перечисленных выше проблем, состоит в следующем.

Путем «диенового синтеза» (реакция Дильса—Альдера) из 3,4-диметокси-4-цианометил-1,2-нафтохинона (XXXIV) и бутадиена (XXXV) получают 3,4-диметокси-9,10-диоксо-13-цианометил-5,8,9,10,13,14-гексагидрофенантрин (XXXVI). В последнем цианметильная группа при C_{13} и оксо-группа C_9 (значительно активизированная соседней оксогруппой C_{10}) являются необходимыми заместителями, используя которые можно построить изохинолиновую систему, включающую кольцо «С» фенантренового скелета и «цепочку» ($—CH_2—CH_2—N<$), соединяющую атомы C_9 и C_{13} . Таким образом, создается морфиновый скелет (XXXVII) — (XXXVIII). Двойная связь в положении 6,7 (образование которой характерно для диенового синтеза) дает возможность получить путем гидратации соответствующее 6-оксисоединение (XXXIX), превращаемое далее в 6-оксосоединение (XL). Бромирование последнего, в силу ориентирующего влияния оксогруппы в кольце С и оксигруппы в кольце А, приводит к такому трибромзамещенному производному (XLI), обработка которого щелочным реагентом (отщепление HBr) ведет к

одновременному созданию необходимой двойной связи в положении 7,8 и оксидного мостика в положении 4,5.



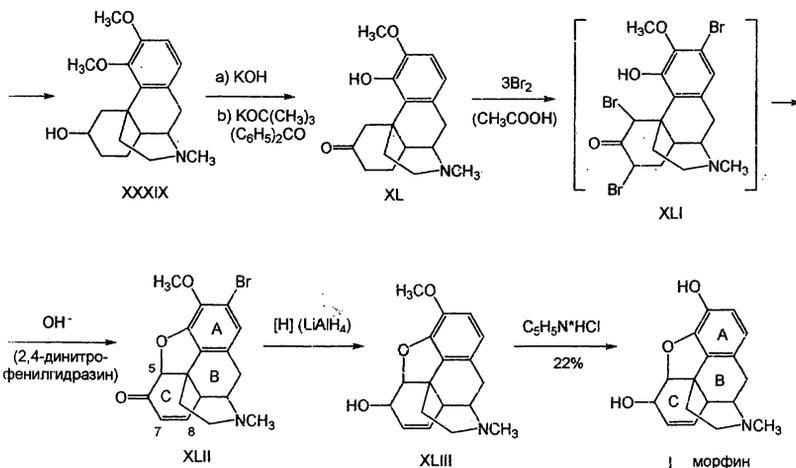


Схема 12. Синтез морфина

Исходным веществом в синтезе является 2,6-диоксинафталин (XXV), превращаемый через 6-монобензоат (XXVI) и 1-нитрозопроизводное (XXVII) в 6-бензоилокси-1,2-нафтохинон (XXVIII), который легко восстанавливается до соответствующего гидрохинона, метилируемого далее в диметоксисоединение (XXIX), дающее при щелочном гидролизе 5,6-диметокси-2-нафтол (XXX).

Применяя к последнему повторную обработку по реакциям, использованным в предыдущих стадиях, получают 5,6-диметокси-1,2-нафтохинон (XXXI), который подвергают конденсации с циануксусным эфиром в присутствии триэтиламина (в качестве катализатора) и ферроцианида, окисляющего промежуточно образующееся (в результате присоединения циануксусного эфира к Δ 3,4) производное гидрохинона (XXXII).

Продукт этой конденсации (XXXIII) легко омыляется алкоголем натрия и декарбоксилируется в 5,6-диметокси-4-цианометил-1,2-нафтохинон (XXXIV), являющийся основным промежуточным веществом для последующего построения фенантроновой (XXXVI) и морфинановой (XXXVIII) систем.

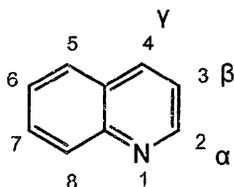
Схема 12 обобщает многочисленные исследования по решению отдельных частей проблемы полного синтеза морфина.

Однако в опубликованных работах не приводится подробного описания ряда этапов синтеза и экспериментальных данных по многим промежуточным веществам.

Следует отметить, что некоторые важнейшие стадии синтеза (например, переход от XXXIV к XXXVI, превращение XXXIX, XLIII и др.) нуждаются в проверке и подтверждении.

4. Алкалоиды группы хинолина. Гидрохинин и хинин.

Гетероциклическая система хинолина (α , β -бензпиридина)



является структурной основой многих природных физиологически активных веществ и ряда синтетических лекарственных препаратов.

Из природных соединений, содержащих в своей молекуле хинолиновую структуру, наиболее практически ценными являются хинные алкалоиды, среди которых хинин занимает особо важное место как антималярийное средство.

Осуществлению полного синтеза хинина предшествовало получение более простых соединений, включающих отдельные части его молекулы, а также синтез его ближайшего аналога – гидрохинина.

Синтез гидрохинина. Сущность синтеза гидрохинина (схема 13) заключается в том, что при конденсации эфира 6-метоксихинолиновой (хининовой) кислоты (IVa) с N-бензоилированным эфиром гомоцинхолойпона (Xa) образуется (после нагревания с HCl) гидрохинотоксин (XIX), обработка которого гипобромитом натрия приводит к N-бромгидрохинотоксину (XX). При воздействии на последний этилатом натрия происходит отщепление бромистого водорода с образованием хинуклидинового цикла. Образующийся при

ном гидрохининон далее каталитически восстанавливается в гидрохинин (XII):

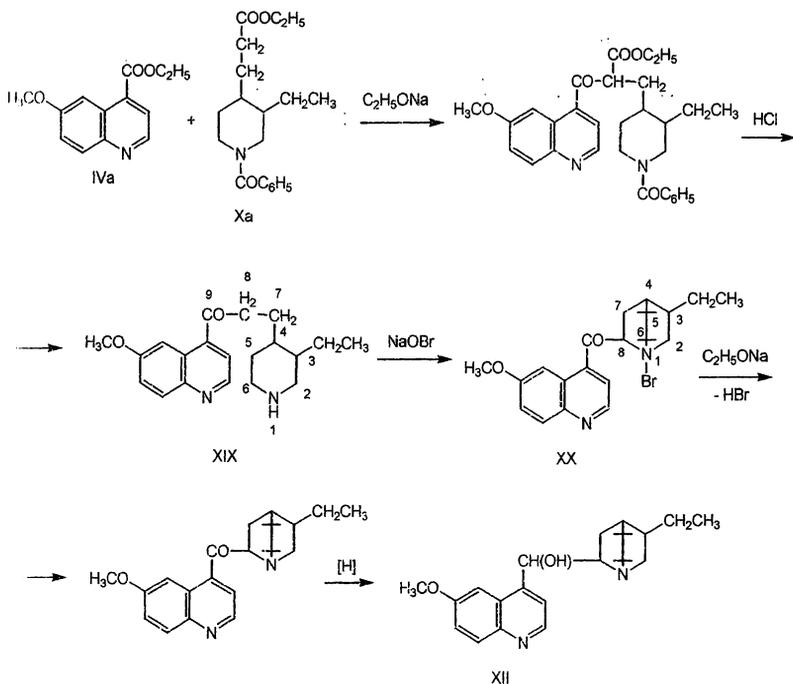
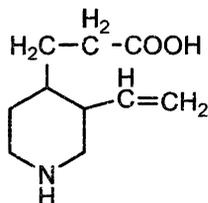


Схема 13. Синтез гидрохинина.

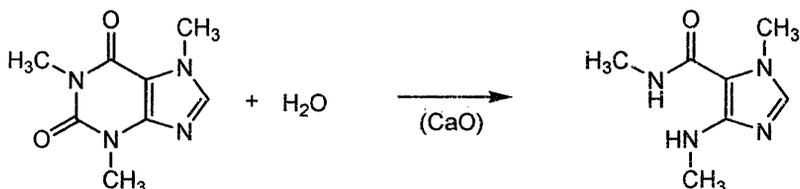
Необходимые для этого синтеза исходные вещества: этиловый эфир хининовой кислоты (IVa) и этиловый эфир N-бензоилгомоцинхолойпона (Xa).

С осуществлением синтеза гидрохинина был найден путь и для синтеза самого хинина, который может быть получен по той же схеме, что и гидрохинин, если исходный гомоцинхолойпон (Xa) заменить на гомомерохинен:



обработке его органическими растворителями (хлороформом, бензолом, хлоралкилами), извлекающими алкалоиды. Наибольшее применение получили методы противоточной водной экстракции. Для отделения примесей полученный водный экстракт подвергают обработке уксуснокислым свинцом, известковым молоком или, лучше, окисью магния.

В последнем случае удастся избежать частичного превращения кофеина в кофеидин, имеющего место под влиянием извести:



Отфильтровывают осажденные примеси и водный раствор упаривают. При охлаждении выкристаллизовывается кофеин. Технический продукт весьма загрязнен и его очищают перекристаллизацией из воды. Применяется также метод извлечения кофеина из водного экстракта несмешивающимися с водой растворителями (хлороформом, дихлорэтаном и др.).

Н. А. Измайлов, Ю. В. Шостенко и В. Д. Безуглый разработали интересный адсорбционный метод выделения кофеина, по которому извлечение кофеина из водного экстракта (даже с низким содержанием алкалоида) производится адсорбцией на угле с последующей десорбцией хлороформом или дихлорэтаном. Адсорбционный метод выделения кофеина из водных растворов имеет ряд преимуществ в сравнении с методом выделения алкалоида экстракцией несмешивающимся с водой растворителем.

При извлечении кофеина из зерен кофе довольно большое распространение получил метод прямой экстракции кофейных зерен хлоралкилами, бензолом или хлороформом. При этом получают кофе, не содержащее кофеина.

Извлечение теобромина из шелухи какао-бобов осуществляется следующим путем. Шелуха смешивается с гашеной известью и экстрагируется водой. Получают экстракт,

содержащий теобромин в форме растворимого в воде кальциевого соединения. После упаривания раствора и осаждения известью смолообразных и красящих веществ теобромин выделяют соляной кислотой. Технический продукт может быть очищен перекристаллизацией из кипящей воды (или спирта), или растворением в едком натре и последующим осаждением углекислотой, или, наконец, сублимацией (около 290°C).

В настоящее время разработаны методы промышленного синтеза и полусинтеза пуриновых алкалоидов, что делает экономически целесообразным синтетическое их получение, а не извлечение из дорогих естественных продуктов. Это особенно важно для тех стран, где по климатическим условиям не могут произрастать культуры растений кофе и какао.

Синтез пуриновых алкалоидов.

Большое практическое значение пуриновых алкалоидов обусловило широкую разработку методов их получения. Существующие пути синтеза пуриновых алкалоидов могут быть разбиты на две основные группы.

К первой группе следует отнести все полусинтетические методы, в которых исходят из готового пуринового соединения (чаще всего из мочевой кислоты или гуанина, добываемых из природных продуктов). Часто эти методы сводятся к отдельным изменениям структуры и введению метильных групп в нужные положения молекулы исходного пуринового производного. Вторая группа объединяет методы, предусматривающие полный синтез пуриновой молекулы из сравнительно простых алифатических соединений с последующим (или одновременным) метилированием, направленным в нужные положения синтезируемой молекулы.

Во всех методах синтеза весьма важное значение имеет порядок замещения в пуриновом ядре, зависящий от «кислотности» соответствующих атомов водорода и наличия замещающих групп. Атомы водорода в положениях 3 и 7 обычно обладают одинаковой кислотностью при заметно более низкой кислотности водорода в положении 1. При

метилировании ксантина порядок замещения: 3, 7 и 1. Метил- или галоидопроизводные ксантина метилируются гораздо легче, чем незамещенное основание. В случае мочевой кислоты порядок замещения: 3, 9, 1 и 7. Замещающие группы значительно влияют на химические свойства пуриновой молекулы; так, мочевая кислота легко и с количественным выходом превращается в ксантин под влиянием формамида, 1,3-диметилмочевая кислота лишь с 60%-ным выходом претерпевает аналогичный переход в теофиллин, а 3-метилмочевая кислота вообще с большим трудом вступает в эту реакцию; три-(1,3,7)- и тетра-(1,3,7,9)-метилмочевая кислота в реакцию с формамидом не вступает. Таким образом, метильные группы в пиримидиновом ядре тормозят эту реакцию, хотя она и протекает в имидазольной части пуриновой молекулы.

Из первой группы методов долгое время имел широкое распространение полусинтез пуриновых алкалоидов из мочевой кислоты (VIII) через 8-метилксантин (X) (см. схему 14).

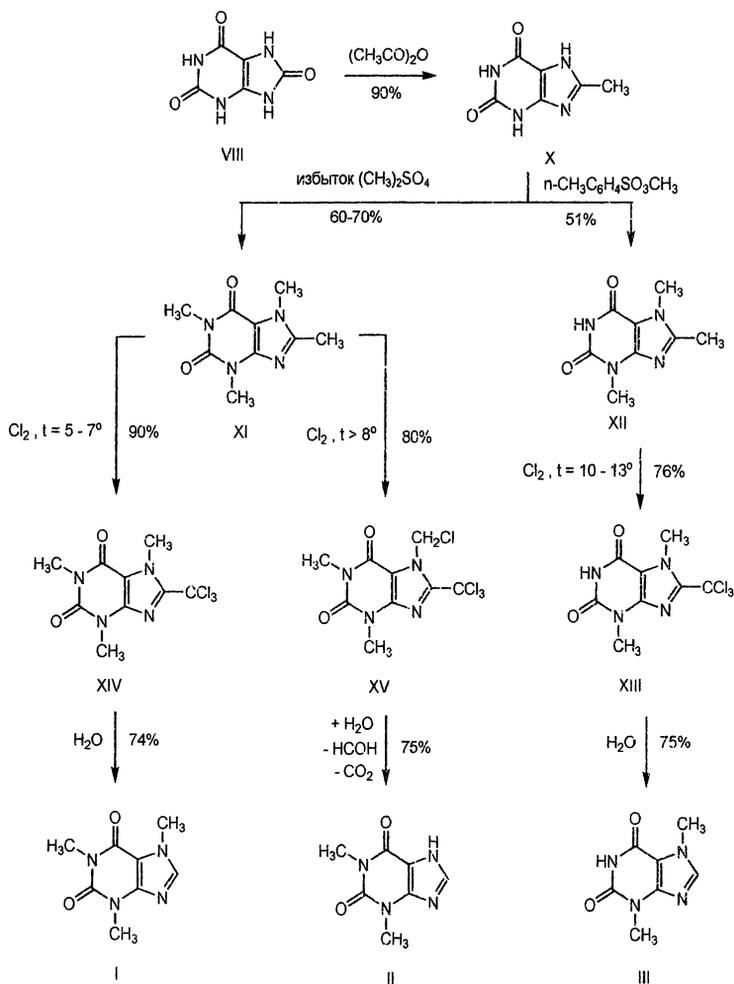
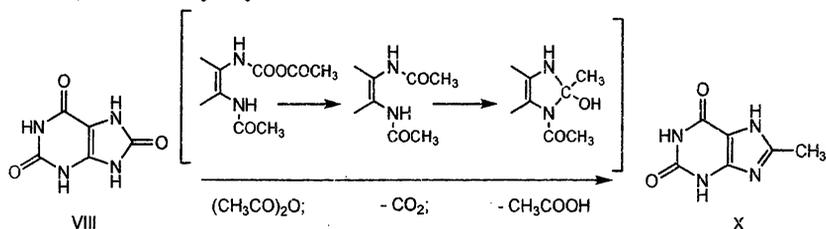


Схема 14. Синтез пуриновых алкалоидов.

Мочевая кислота (VIII) при продолжительном нагревании с уксусным ангидридом (80 час. при 175-180°C) в присутствии катализатора (диметиланилина, пиридина и т.п.) превращается в 8-метилксантин (X).

Подробное изучение механизма этой реакции показало, что она протекает через промежуточное раскрытие имидазольного

кольца в пуриновом ядре, последующим декарбоксилированием и отщеплением уксусной кислоты:



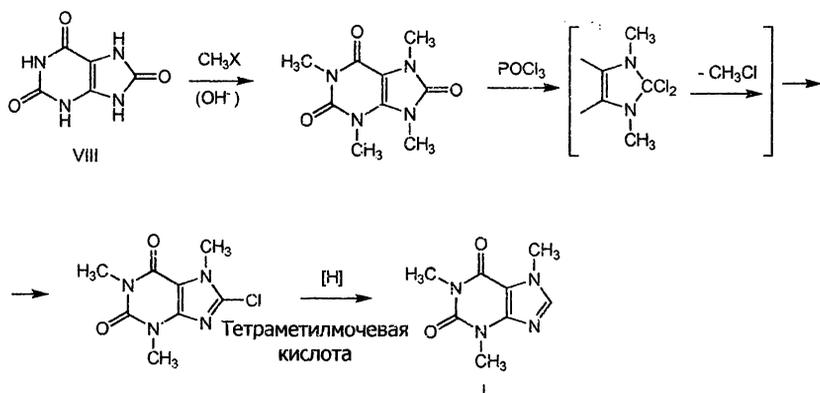
8-Метилксантин (X) далее подвергается метилированию, причем в зависимости от условий проведения реакции могут быть получены:

а) при метилировании избытком диметилсульфата – тетраметилксантин или 8-метилкофеин (XI) (обладает близким к кофеину терапевтическим действием; иногда используется как заменитель кофеина);

б) при метилировании калиевых солей 8-метилксантина метиловым эфиром *n*-толуол-(или бензол)-сульфокислоты (при температуре 220-230°C в присутствии CaO) – 3,7,8-триметилксантин (XII).

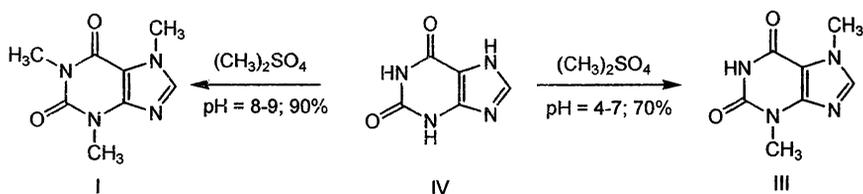
Удаление в последнем метильной группы из положения 8, достигаемое гидролизом соответствующего трихлорпроизводного (XIII) (8-трихлорметилтеобромина), приводит к получению теобромина (III). Аналогичным путем, подбирая определенные условия хлорирования, тетраметилксантин (XI) может быть превращен в соответствующие трихлор(XIV)- и тетрахлор(XV)-производные, гидролиз которых приводит, соответственно, к образованию кофеина (I) и теофиллина (II). Направление процесса хлорирования зависит главным образом от температурного режима реакции: при температуре ниже 8-10°C хлор замещает исключительно водороды метильной группы в положении 8, при более высокой температуре постепенно замещается и один водород метильной группы в положении 7.

Кофеин получен из мочевиной кислоты и по другой схеме:



В вышеописанных схемах обычно исходят из мочевой кислоты естественного происхождения, которая содержится в количестве до 3% (в пересчете на сухое вещество) в птичьих экскрементах, являющихся отходом птицеводческих хозяйств, а также до 25% в так называемом «гуано», добываемом на «птичьих базарах». Извлечение мочевой кислоты из этих источников, а также ее очистка представляет собой весьма трудоемкий процесс, однако птичьи экскременты являются, по существу, неисчерпаемым источником мочевой кислоты. Если же исходить из синтетической мочевой кислоты, получаемой, например, из мочевины и циануксусной кислоты, то более рационально вести синтез пуриновых алкалоидов через ксантин (IV) из тех же исходных веществ.

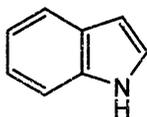
Были разработаны методы получения кофеина (I) и теобромина (III) путем непосредственного метилирования ксантина (IV):



Этот путь следует признать практически более удобным, чем рассмотренные выше: через 8-метилксантин (X) или 1,3,7,9-тетраметилмочевую кислоту.

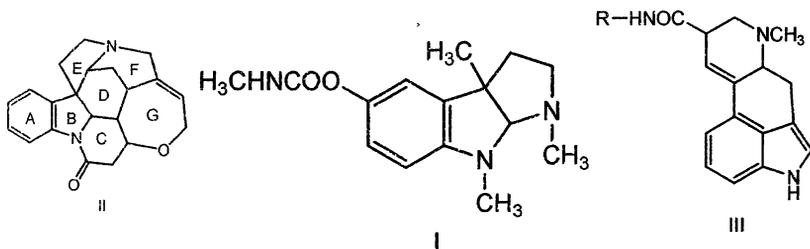
б. Алкалоиды группы индола. Эзерин или физостигмин.

Бициклическая система индола [2,3-бензпиррола (I)] входит в состав молекулы многих природных соединений, многие из которых широко применяются в качестве лекарственных веществ.



Наиболее практически важными лекарственными веществами из группы производных индола являются:

- алкалоид калабарских бобов – эзерин, или физостигмин (II).
- алкалоид рвотного ореха – стрихнин (III).
- алкалоиды спорыньи (эргоалкалоиды) – эрготоксин, эрготамин, эргометрин и др. (IV).



Эзерин или физостигмин (I) является главным алкалоидом так называемых калабарских бобов – семян ядовитого западно-африканского ползучего растения *Physostigma venenosum* (семейство бобовых, Leguminosae).

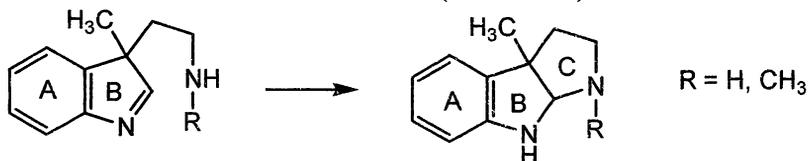
Начатые в середине XIX века работы по исследованию действующего начала калабарских бобов привели в 1864-1866 гг. к выделению алкалоида, получившего два названия – физостигмин и эзерин; оба эти названия до сих пор так и сохранились за этим алкалоидом. Кроме эзерина, из калабарских бобов выделены родственные ему алкалоиды: эзередин, эзерамин, генезерин, физовенин и изофизостигмин (существование которого впоследствии подтверждено не было). Из общего содержания алкалоидов в зрелых семенах от 0,05 до 0,3% основная доля падает на эзерин. Извлечение последнего из калабарских бобов достигается экстракцией эфиром; при этом

необходимо соблюдение специальных мер предосторожности, так как эзерин и его соли крайне чувствительны к воздействию света, воздуха, температуры и к соприкосновению с железом. Эти факторы вызывают быстрое его окисление и превращение в неактивный, интенсивно окрашенный рубрэзерин, обуславливающий вначале розовое, а затем коричневатое окрашивание растворов эзерина.

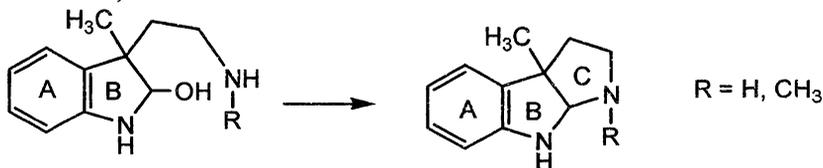
Синтез эзерина.

Сущность методов синтеза эзерина, представленных на схеме 15, состоит в том, что на основе замещенной в положении 3 бициклической АВ индольной системы (XII или XVIII) строится третье — пирролидиновое кольцо С. Соответственно методу, примененному для достижения этой цели, все описанные синтезы эзерина и близких ему соединений можно разделить на две основные группы.

Путь А. Синтезы, основная идея которых состоит в циклизации 3-метил-3-(β-алкиламиноэтил)-индолиновых соединений за счет двойной связи (XIV—XV).

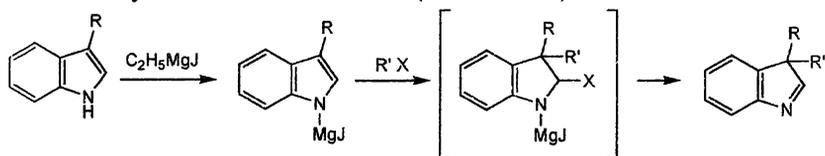


Путь Б. Синтезы, в которых циклизация пирролидинового кольца С осуществляется внутримолекулярной дегидратацией 3-метил-3-(β-алкиламиноэтил)-индолиновых производных (XXI—IV).

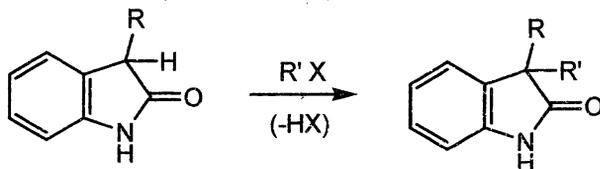


В случае, когда в положении 3 индольного ядра имеется метиламиноэтильная группировка (путь А, XII), задача состоит во введении в положение 3 метильной группы, что достигается использованием способности магнийорганических производных индола, замещенных в положении 3, дополнительно

алкилироваться в положение 3 с образованием соответствующих индолинов (XIII—XIV).



В случае, когда в положении 3 индольного ядра имеется метильная группа (путь Б, XVIII), введение необходимой метиламиноэтильной группировки осуществляется за счет использования высокой подвижности (способности к замещению) водорода в α -положении к оксогруппе и арильному кольцу в индоленолах (XVIII—XIX).



Получаемый синтетическим путем рацемический эзергол (IV) разделяется через битартраты на оптические антиподы, что дает возможность отдельно получить все три: (+), (—) и D,L-формы эзерина. Эта же цель была достигнута расщеплением на оптические антиподы (последовательной обработкой (+)-камфор-п-сульфо- и (+)-винной кислотами) промежуточного продукта синтеза — 5-этоксидиметил-3-(β -метиламиноэтил)-индолинона (XX). Синтетический (-)-эзерин по всем свойствам идентичен природному алкалоиду, выделяемому из калабарских бобов.

По характеру своего физиологического действия эзерин относится к группе так называемых парасимпатикотропных соединений; он является стимулятором парасимпатической (вагусной) вегетативной нервной системы, в которой передатчиком нервных импульсов (медиатором) служит, как известно, ацетилхолин. Механизм действия эзерина, в отличие от действия пилокарпина и ареколина, стимулирующих образование ацетилхолина, состоит в угнетении (блокировании) фермента холинэстеразы, разрушающей ацетилхолин. Таким

образом, связывая холинэстеразу, эзерин содействует ацетилхолиновым функциям. Установлено, что связывание холинэстеразы осуществляется эзеринном в 300 раз, а прозеринном (широко применяется в медицинской практике как заменитель эзерина) в 800 раз более активно, чем ацетилхолином.

Большое практическое значение имеет способность эзерина вызывать сужение зрачка (миозис) и понижение внутриглазного давления, благодаря чему этот алкалоид широко применяется в глазной практике в качестве антиглаукомного средства.

Сочетание эзерина (блокирующего холинэстеразу) с пилокарпином (стимулирующим образование ацетилхолина) является наиболее эффективным методом медикаментозного лечения глаукомы. Интересен и тот факт, что эзерин является одним из лучших противоядий (антагонистов) по отношению к атропину и курарину.

В ветеринарной практике эзерин широко используется как средство, вызывающее резкое усиление перистальтики кишечника.

Влияние эзерина и его аналогов (прозерин) на холинергическую систему в последнее время используется все более широко, особенно при лечении заболеваний, связанных с нарушениями периферической, а также центральной нервной системы. В дозах, превышающих лечебные, эзерин чрезвычайно токсичен — его высший однократный прием составляет всего 0,001 г; суточная доза — 0,003 г.

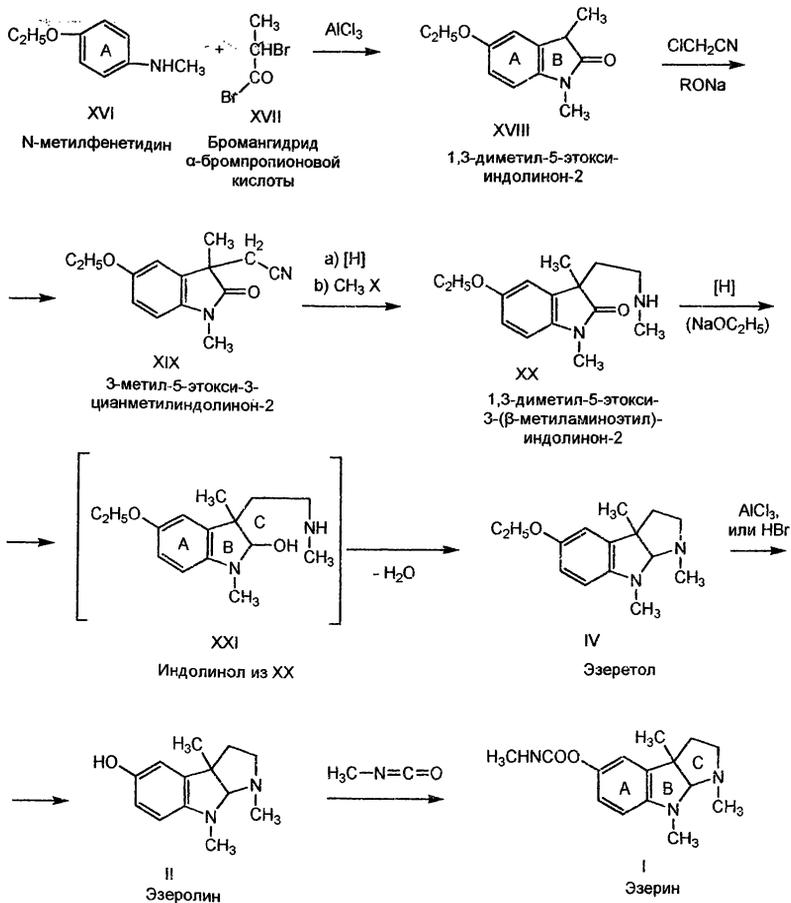


Схема 16. Синтез эзерина. Путь Б.

Методы выделения алкалоидов.

Алкалоиды могут содержаться в различных частях растения в количестве от сотых долей процента до 10—15 %. В растениях алкалоиды находятся, как правило, группами (до 20 и более), многие из них сходны по химическому составу. Обнаруживают их в извлечениях из растительного сырья либо в виде солей, либо в виде оснований.

В большинстве случаев процесс выделения (получения) алкалоидов из растительного сырья подразделяют на 3 основные стадии:

- 1) извлечение алкалоидов из растительного сырья;
- 2) очистка полученных извлечений;
- 3) разделение суммы алкалоидов и очистка алкалоидов.

Извлечение алкалоидов из растительного сырья.

Из растительного сырья алкалоиды могут быть извлечены в виде свободных оснований и в виде солей.

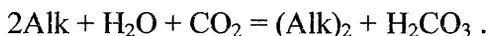
Извлечение (экстракция) алкалоидов в виде оснований.

Алкалоиды в растительном сырье обычно содержатся в виде солей, поэтому до извлечения необходимо перевести соли алкалоидов в свободные основания, что достигается обработкой сырья различными щелочами (NH_4OH , NaOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{Ba}(\text{OH})_2$ и др.).

Выбор подходящей щелочи является очень важным моментом, так как многие алкалоиды очень чувствительны к действию сильных щелочей и могут при этом подвергаться нежелательным изменениям, также встречаются случаи, когда алкалоид представляет собой настолько сильное основание, что для его выделения из солей недостаточно слабых оснований вроде аммиака. Сильные щелочи, например NaOH , используют при выделении сильных оснований алкалоидов и алкалоидов, находящихся в растительном сырье в виде прочных соединений с дубильными веществами (кора хинного дерева, кора гранатового дерева), но не применяют при выделении алкалоидов, имеющих в молекуле фенольные гидроксилы.

Такие алкалоиды, как, например, морфин, сольсолин, некоторые алкалоиды спорыньи, вследствие образования фенолятов органическим растворителем не извлекаются, так как феноляты, как правило, хорошо растворимы в воде и нерастворимы в органических растворителях. Для переведения их солей в основания обычно используют аммиак. При выделении алкалоидов, имеющих сложноэфирную группировку (атропин, гиосциамин, скополамин и др.) также используют аммиак и другие слабые щелочи, так как сильные щелочи могут вызывать разложение алкалоидов. Не следует применять NaOH и при выделении алкалоидов из семян, содержащих жирные масла, так как едкие щелочи вызывают омыление жиров. Мыла же способствуют образованию эмульсий.

При применении карбоната натрия следует полностью (путем встряхивания) удалять уголекислоту, которая может, взаимодействуя с алкалоидами, давать соли, что создает опасность неполного извлечения алкалоидов:



Обработка щелочью иногда заключается в том, что слегка влажный порошок растительного сырья тщательно смешивают с сухим основанием (окись магния или известь), а затем подвергают экстракции. В других случаях растение смачивают и тщательно растирают с раствором щелочи (аммиак, сода, едкий натр) и затем подвергают экстракции в перколяторе.

Извлечение свободных оснований алкалоидов из растительного сырья проводится различными органическими растворителями, так как свободные алкалоиды растворимы не только в воде и спирте, но и в большом числе органических растворителей. Выбор подходящего растворителя в случае извлечения алкалоидов в виде оснований гораздо богаче, чем в случае извлечения алкалоидов в виде солей. Для более полного извлечения следует подобрать растворитель, обладающий хорошей растворяющей способностью по отношению к извлекаемым алкалоидам. Чаще всего для этой цели применяют бензол, дихлорэтан, реже используют эфир, хлороформ, четыреххлористый углерод, петролейный эфир и керосин. Сама

экстракция ведется путем перколирования так же, как в случае экстракции в кислой среде (см. ниже «Извлечение алкалоидов в виде солей»).

Вместе с алкалоидами в извлечение переходят сопутствующие вещества: смолы, жирные масла, хлорофилл и другие пигменты, от которых алкалоиды необходимо отделить.

Извлечение (экстракция) алкалоидов в виде солей.

Соли алкалоидов в большинстве своем хорошо растворимы в воде и спиртах (этиловый, метиловый). Поэтому при извлечении алкалоидов из растительного сырья в виде солей, его обрабатывают одним из названных растворителей, содержащий 1—2% какой-либо кислоты. Обычно для подкисления используют серную, соляную, винную, уксусную, лимонную или другую кислоту, дающую с алкалоидами хорошо растворимые в воде или спирте соли.

Экстракция ведется обычно в конических экстракционных аппаратах (перколяторах), в которые загружается мелко размолотое сырье и заливается растворитель. После настаивания в течение нескольких часов раствор медленно выпускают через кран, имеющийся в нижней части перколятора, а сырье снова заливают свежим растворителем и продолжают так до полного извлечения, т.е. до того момента, когда в пробе жидкости, стекающей из перколятора, при помощи подходящих качественных реакций не удастся больше открыть присутствие алкалоида. Еще более совершенной является непрерывная перколяция; при этом способе, по мере того как из крана перколятора медленно сливается раствор, в верхнюю его часть автоматически добавляется такое же количество свежего растворителя. При наличии аппаратуры целесообразно использование экстракции в нескольких перколяторах по принципу противотока: раствор, вытекающий из первого перколятора, поступает на свежее сырье, находящееся в во втором перколяторе; из второго обогащенный раствор поступает на свежее сырье – в третьем перколяторе и т.д. Этим путем удастся получить более концентрированные

растворы алкалоида и обойтись меньшим количеством растворителя. На производстве устанавливаются “экстракционные батареи”, состоящие из 5-10 перколяторов.

Соли алкалоидов обычно растворимы в воде, спиртах (метиловом и этиловом) и нерастворимы в эфире и углеводородах. Поэтому при извлечении алкалоидов в виде солей в качестве растворителя обычно применяется вода или спирт. Хотя экстракция алкалоидов идет в большинстве случаев легко и быстро, этот способ имеет недостаток: спирт, а особенно вода, извлекает из растений наряду с алкалоидами большое количество так называемых “экстрактивных веществ” (белки, смолы, дубильные вещества, сапонины, слизи и др.), присутствие которых часто сильно затрудняет обработку таких растворов.

Поэтому, главной проблемой при выделении алкалоидов является отделение вещества от “балластного” материала, составляющего главную массу растительного сырья. В случае с легколетучими алкалоидами, выделение производится путем отгонки с водяным паром, однако такие случаи редки.

Очистка извлечений.

Предварительная очистка растительного сырья.

Для отделения смеси алкалоидов от балластных веществ применяется способ предварительной очистки сырья. Для этого растительное сырье сначала обрабатывают какой-либо слабой кислотой (или солью, имеющей слабокислую реакцию) и подвергают экстракции бензолом или петролейным эфиром. Алкалоиды, будучи связаны в виде солей, в эти растворители не переходят, а растворитель извлекает только нейтральные или кислые экстрактивные вещества. После этой предварительной подготовки, растительный материал снова обрабатывают подходящей щелочью и вторично извлекают по тому же способу. Раствор алкалоидов при этом получается значительно более чистым, содержащим гораздо меньше посторонних веществ, и выделение из него чистых оснований значительно облегчается. Однако, вследствие громоздкости и большой затраты времени этот метод применяется только в

исключительных случаях, там где приходится иметь дело с сырьем, особо богатым балластными веществами, или в случае очень чувствительных и легко изменяющихся алкалоидов.

Очистка извлечений, основанная на различной растворимости свободных оснований алкалоидов и их солей.

Экстракты, полученные тем или иным способом, содержат алкалоиды (и балластные вещества), или в виде солей, или уже в свободном виде. Сообразно с этим дальнейшая обработка их несколько отличается.

Проводится обработка экстрактов:

1. Для выделения алкалоидов из водных, кислых растворов их солей, эти растворы подщелачиваются и алкалоиды отсасываются (если они труднорастворимы в воде и прямо выпадают в твердом виде) или же извлекаются подходящим растворителем (эфиром, хлороформом, бензолом, амиловым спиртом и др.), несмешивающимся с водой. Такую обработку часто проводят многократно.

Извлечение алкалоидов из растительного сырья, полученное щелочной (после подщелачивания) экстракцией органическим растворителем (несмешивающимся с водой), обрабатывают 1—5%-ной кислотой. Основания алкалоидов с кислотой образуют соответствующие соли, которые, растворяясь в воде, переходят в водный слой, а основная масса сопутствующих веществ остается в органическом растворителе. К водному раствору солей алкалоидов добавляют щелочь для перевода солей алкалоидов в основания. Если содержание алкалоидов высокое, основания алкалоидов выпадают в осадок, который можно собрать на фильтре. Но чаще водные извлечения после подщелачивания обрабатывают несмешивающимся с водой органическим растворителем. Алкалоиды в виде оснований переходят в органический растворитель. Если требуется, эти операции повторяют два раза или более, с тем чтобы как можно полное отделить алкалоиды от сопутствующих веществ.

Органический растворитель отгоняют. Остаток, полученный после отгонки растворителя, представляет смесь (сумму) алкалоидов.

2. В случае спиртовых кислых растворов необходимо сначала удалить спирт, что делается путем отгонки на водяной бане; остающаяся после этого густая масса обрабатывается водой (или разбавленной кислотой), причем часть смолистых веществ остается нерастворенной и отделяется путем фильтрации. Эти смолы часто адсорбируют значительное количество алкалоидов, так что приходится обрабатывать их несколько раз горячей водой (или разбавленной кислотой) до полного выделения из них алкалоидов.

Извлечение алкалоидов из растительного сырья, полученное экстракцией 1—2%-ным раствором кислоты, подщелачивают и после этого основания алкалоидов извлекают органическим растворителем. Если алкалоиды извлекали спиртом (этиловый, метиловый), то спирт отгоняют, а полученный остаток растворяют в воде. При этом соли алкалоидов растворятся в воде, а та часть сопутствующих веществ, которая в воде не растворилась, отделяется фильтрованием. Водный раствор солей алкалоидов подвергают дальнейшей очистке, как было уже указано.

Растворы свободных алкалоидов в несмешивающемся с водой растворителе, полученные путем щелочной экстракции растения, обычно значительно чище, чем водные и спиртовые экстракты, т.е. содержат меньше балластных веществ. Для выделения из них алкалоидов эти растворы сначала взбалтываются с разбавленной кислотой (1-5%), в которую переходят все алкалоиды. Последние, таким образом, сразу концентрируются в сравнительно небольшом объеме жидкости. Этот кислый раствор подвергается обычной очистке, подщелачивается и алкалоидная смесь или отсасывается, или снова извлекается органическим растворителем.

Очистка извлечений хроматографическим методом (на колонке).

В последнее время для выделения алкалоидов из водных или кислых экстрактов применяется более простой метод адсорбции.

Адсорбционная хроматография основана на избирательной адсорбции одного или нескольких веществ из растворов или из парогазообразной смеси твердыми веществами — сорбентами (адсорбентами). В качестве адсорбента обычно применяются глины и ионообменные адсорбенты: природные глины или искусственные смолы. Хроматографический метод очистки и разделения алкалоидов применим как к водным растворам солей алкалоидов, так и к растворам оснований алкалоидов в органических растворителях. Адсорбционные процессы, применяемые в химико-фармацевтической промышленности, делят на две группы:

1) процессы очистки, при которых поглощаются примеси (сопутствующие вещества), а алкалоиды остаются в растворе;

2) процессы очистки, при которых поглощаются алкалоиды, а сопутствующие вещества остаются в растворе.

Различают два вида адсорбции: молекулярную и ионообменную. В первом случае происходит переход молекулы растворенного вещества из подвижной фазы в неподвижную — твердую. Адсорбция осуществляется на поверхности твердого сорбента без химической реакции. Во втором случае происходит обмен ионов растворенного вещества с ионами сорбента.

Таким образом, ионообменная хроматография является методом, при котором для очистки (разделения) используется процесс обмена ионов между растворенным веществом и ионообменными сорбентами. По природе ионообменные сорбенты делятся на минеральные и органические, а по характеру обмениваемых ионов — на аниониты и катиониты.

В качестве ионитов обычно используют ионообменные высокомолекулярные соединения — ионообменные смолы кислого или основного характера, нерастворимые в воде и органических растворителях. Полученные извлечения пропускают через колонку, заполненную сорбентом. Сорбент и условия адсорбции должны быть выбраны такие, чтобы адсорбция извлекаемого вещества (или веществ) была избирательной и максимальной. Десорбция (элюирование)

алкалоидов проводится подходящим растворителем, обеспечивающим максимальное элюирование.

Разделение суммы алкалоидов.

В растительном сырье обычно содержится не один, а несколько алкалоидов, и в большинстве случаев при обработке растительного сырья в извлечение переходят все или большинство алкалоидов (сумма). Отделить один «нужный» алкалоид от остальных, а тем более разделить сумму алкалоидов на индивидуальные соединения очень сложно. Так как большинство алкалоидов обладает различными физическими и химическими свойствами, предложить единую схему разделения трудно. Описано большое число методов и их различных модификаций, позволяющих разделить сумму алкалоидов на отдельные вещества. Отметим только основные принципы разделения суммы алкалоидов.

Разделение суммы алкалоидов на основании их различной растворимости в органических растворителях.

Различие в растворимости алкалоидов и их солей в различных растворителях является основой наиболее часто применяемых методов их разделения и очистки.

1. Уже при извлечении «суммы алкалоидов» из первичного кислого раствора, полученного при экстракции, можно путем применения различных несмешивающихся органических растворителей, достигнуть частичного разделения смеси. Так, например, при взбалтывании подщелоченного раствора этиловым эфиром в последний переходит часть алкалоидов, тогда как часть остается в водном растворе и извлекается из него только применением другого растворителя, например, хлороформа или бензола. Такое частичное разделение алкалоидной смеси на две или более группы, применялось например, в случае алкалоидов кактуса - *Anhalonium*. Иногда таким способом можно достигнуть хороших результатов. Но чаще у алкалоидов одного растения различие в растворимости бывает выражено не очень резко и поэтому достигается только частичное разделение. В таких случаях требуется или повторное проведение этой операции, или применение другого способа

разделения. Как правило, это разделение представляет собой только грубую первую фракционировку.

2. При последовательной обработке остатка (суммы алкалоидов), полученного после отгонки растворителя, различными органическими растворителями (петролейный эфир, бензол, хлороформ и др.) в некоторых случаях можно достигнуть частичного разделения суммы алкалоидов.

Разделение суммы алкалоидов по различной силе основности.

Метод основан на том, что различные алкалоиды обладают различной «силой основности», т.е.:

1. Если к водному раствору суммы солей алкалоидов с различно выраженными основными свойствами прибавить щелочь в недостаточном количестве для перевода всех солей алкалоидов в основания, то в первую очередь разложатся соли наиболее слабых оснований, тогда как сильные останутся в связанном с кислотой виде (в реакцию вступят соли алкалоидов со слабо выраженными основными свойствами, а более сильные основания останутся в виде солей). При обработке такого раствора органическим растворителем образовавшиеся свободные основания алкалоидов перейдут в органический растворитель, а соли более сильных оснований алкалоидов останутся в водном слое. После этого к водному раствору вторично добавляют определенное (недостаточное) количество щелочи и затем этот раствор вновь обрабатывают органическим растворителем. Вытесненные из солей более сильные основания алкалоидов перейдут в новую порцию органического растворителя. К оставшемуся водному слою добавляют еще щелочь и т. д. до полного перевода солей алкалоидов в свободные основания.

Таким образом, более слабые основания алкалоидов будут в первых фракциях органического растворителя, а более сильные — в последних.

2. Если к раствору суммы свободных оснований алкалоидов в органическом растворителе прибавить некоторое количество кислоты, недостаточное для нейтрализации всей массы, то в

первую очередь в реакцию с кислотой вступят алкалоиды с сильно выраженными основными свойствами, тогда как более слабые основания останутся в свободном состоянии. Таким образом, при дробном извлечении алкалоидов из их раствора в органическом растворителе небольшими порциями кислоты, так же как и при дробном подщелачивании, можно получить ряд фракций, в которых алкалоиды распределяются по «силе основности» — в первых фракциях будут находиться сильные основания алкалоидов, в последующих — более слабые.

Разделение этим способом обычно бывает неполным, в особенности при сложных смесях, и в отдельных фракциях наблюдается обогащение одним из оснований. Для полного разделения и очистки этот метод комбинируют с другими способами, основанными на кристаллизации солей или свободных оснований.

Разделение суммы алкалоидов путем получения солей или других производных.

Метод используется в случаях, когда алкалоиды, находящиеся в смеси, отличаются одни от других такими химическими особенностями, которые позволяют произвести их разделение путем получения каких-либо подходящих производных. Этот метод разделения основывается на том, что в некоторых случаях при обработке суммы алкалоидов каким-либо реактивом в реакцию вступают не все алкалоиды смеси, а часть или один из алкалоидов, (т.е. один из алкалоидов вступает в реакцию с каким-либо реактивом, тогда как другой остается неизменным). Свойства образовавшегося таким образом производного первого алкалоида (растворимость и пр.) часто сильно отличаются от свойств исходного вещества и позволяют провести разделение его обычным методом кристаллизации. Основным условием при этом является то, что алкалоид должен легко обратно восстанавливаться из полученного производного и не должен претерпевать при этом никаких существенных изменений.

Например, так можно разделить фенольные и не фенольные алкалоиды (эметин и цефаэлин). Можно разделить довольно

сложную смесь алкалоидов путем получения различных солей (гидрохлориды, гидробромиды, оксалаты, иодиды, пикраты и др.) и дальнейшей их перекристаллизацией.

Разделение суммы алкалоидов хроматографическим методом (на основании различной адсорбционной способности).

Этот метод используется как для очистки, так и разделения алкалоидов. Разделение алкалоидов основано на том, что они обычно имеют различную адсорбционную способность. Например, хроматографическим методом из сложной смеси алкалоидов мака можно выделить морфин, из суммы алкалоидов эфедры — эфедрин.

Метод хроматографии состоит в том, что через колонку, наполненную соответствующим адсорбентом, пропускают раствор или извлечение, содержащее несколько алкалоидов. После того как раствор полностью проникает в слой адсорбента, колонку промывают подходящим органическим растворителем или смесью нескольких растворителей, т.е. проводят десорбцию (элюирование), и собирают отдельные фракции вытекающей из колонки жидкости. Таким образом, получают несколько фракций, содержащих индивидуальные алкалоиды или менее сложную смесь алкалоидов. Если необходимо, отдельные фракции подвергают повторному хроматографированию. Дальнейшая обычная обработка отдельных фракций позволяет выделять индивидуальные соединения.

Хроматографическая адсорбция широко используется в промышленности.

Разделение суммы алкалоидов по различной температуре кипения.

Этот метод используется в случае, когда алкалоиды, находящиеся в смеси, сильно отличаются один от другого по своей температуре кипения.

В случае присутствия в смеси летучих алкалоидов разделить их можно путем фракционной перегонки. Так, например,

кониин и конгидрин (алкалоиды болиголова пятнистого) сильно отличаются по температуре кипения. Перегонку обычно проводят при пониженном давлении.

Конкретные примеры методов выделения и разделения алкалоидов из растений.

1. *Разделение алкалоидов Anabasis aphylla L. каскадным полибуферным методом.*

Образцы (3-7 кг) сухих измельченных растений анабазиса безлистного (*Anabasis aphylla* L.) экстрагируют 5%-ным раствором уксусной кислоты. Всего проводят пять сливов из расчета 10 л раствора кислоты на 1000 г растения. Кислотный экстракт сливают декантацией, промывают в делительной воронке хлороформом. Промытый хлороформом экстракт подщелачивают 25%-ным раствором аммиака до сильно щелочной реакции по фенолфталеину и исчерпывающе экстрагируют хлороформом. Хлороформный экстракт объединяют, и растворитель отгоняют досуха. Остаток взвешивают и определяют его состав методом хроматографии на бумаге в системе н-бутанол – 5%-ная уксусная кислота (1:1), проявитель - пары йода.

Для отделения лупинина 200 г суммы алкалоидов растворяют в 1000 мл хлороформа и пропускают через лабораторный 12-колоночный каскадный полибуферный аппарат (длина колонки - 1200 мм, диаметр - 25 мм), заполненный 0,5 М фосфатным буферным раствором с pH 6,5. В каждую колонку предварительно заливают 150 мл фосфатного буферного раствора. Промывают 1000 мл хлороформа со скоростью 300 мл/час. Обычно в первых 4-6 колонках аппарата задерживается лупинин, а в следующих колонках - изоанабазин. Анабазин, афиллин и афиллидин проходят в хлороформном растворе через каскадный аппарат не задерживаясь.

После промывания буферный раствор из каждой колонки в отдельности подщелачивают 40%-ным раствором едкого натра до сильно щелочной реакции по фенолфталеину и исчерпывающе экстрагируют хлороформом до отрицательной

реакции с кремневольфрамовой кислотой. Хлороформный экстракт упаривают досуха и определяют состав остатка методом хроматографии на бумаге. Сухие остатки, полученные из разных колонок и содержащие одинаковые алкалоиды, объединяют.

Лупинин очищают пропусканием эфирного раствора (на 1 г лупинина 5 мл эфира) через окись алюминия (на 1 г лупинина 4 г окиси алюминия).

Хлороформный раствор смеси алкалоидов после отделения лупинина и изоанабазина упаривают досуха и определяют вес полученного остатка. Смесь алкалоидов массой 20 г, полученную после отделения лупинина и изоанабазина, растворяют в 200 мл хлороформа и делят решетчато-полибуферным методом на 8-12 делительных воронках. Две-три воронки заполняют 0,5 М фосфатным буферным раствором с рН 6,0, две-три - с рН 5,5, две-три - с рН 2. Число делительных воронок с одинаковым буферным раствором (по 200 мл на воронку) берут на основании данных хроматографического анализа. После пропуска исследуемого раствора порциями по 200 мл пропускают хлороформ. Вымывание прекращают, когда из последней воронки идет растворитель, не содержащий оснований.

Содержимое каждой воронки в отдельности подщелачивает 25%-ным раствором аммиака и исчерпывающе экстрагируют хлороформом. После отгонки хлороформа состав получаемых остатков определяют методом хроматографии на бумаге. Воронки с буферный раствором с рН 6,0 применяют только для подтверждения полноты отделения изоанабазина. Воронки с рН 5,5 задерживают весь имеющийся в смеси анабазин, воронки с рН 4,5 - афиллидин, а воронки с рН 2 - афиллин.

Все хлороформные фракции, прошедшие через буферные растворы, промывают 12%-ным раствором аммиака, сушат над безводным сульфатом натрия и отгоняют досуха, получая в остатке афиллин.

2. Получение лупинина из заводского анабазин-сульфата каскадным полибуферным методом.

200 г заводского анабазин-сульфата растворяют в 400 мл воды и экстрагируют эфиром (два раза по 100 мл). Водный слой подщелачивают сначала сухим карбонатом натрия (для предотвращения осмоления), а затем 40%-ным раствором едкого натра до pH 10 по универсальному индикатору и исчерпывающе экстрагируют хлороформом. Водный маточный раствор отбрасывают, а экстракт отгоняют до объема 500 мл.

Для разделения применяют шестиколонный каскадный аппарат (длина колонки 1200 мм, диаметр 25 мм, насадка кольца Рашига 2 мм). Во все колонки аппарата вливают сначала по 50 мл хлороформа для заполнения отводных трубок, а затем по 150 мл фосфатного буферного раствора с pH 6,8-7,0. Упаренный хлороформный экстракт вносят в питательное устройство и дают ему протечь по каплям последовательно через все колонки со скоростью 200 мл/час. После прохождения всего раствора в питательное устройство вливают 1000-1500 мл хлороформа и пропускают через аппарат, собирая в один приемник.

Содержимое каждой колонки сливают и отделяют на делительной воронке хлороформный слой, который присоединяют к хлороформу в приемнике. Весь хлороформ отгоняют и получают в остатке смесь алкалоидов, не содержащую лупинин. Буферный раствор из каждой колонки в отдельности подщелачивают 40%-ным раствором едкого натра до pH 9,0 по универсальному индикатору и исчерпывающе экстрагируют хлороформом. Хлороформный экстракт отгоняют досуха, остаток в колбе нагревают на водяной бане в течение 30 мин с 25 мл петролейного эфира, сливают раствор и отгоняют растворитель. После внесения затравки остаток быстро кристаллизуется. Кристаллы лупинина промывают на фильтре 20 мл петролейного эфира и получают 10 г лупинина (т.пл. 58-62 °С).

Для очистки технический лупинин перегоняют в вакууме (т.кип. 120°С). Дистиллят перекристаллизовывают из горячего

ацетона (на 1 г лупинина 5 г ацетона) и получают 8 г лупинина (т. пл. 68-69°C).

3. Разделение на установке для полибуферного распределения смеси алкалоидов из анабазин-сульфата.

2000 г анабазин-сульфата переводят в смесь оснований обычным путем. В каждую колонку установки предварительно заливают 800 мл хлороформа для заполнения отводных устройств и 1500 мл 0,5 М фосфатного буферного раствора. Первые 9 колонок заполняют буферным раствором с pH 7,0, а последние 3 колонки – с pH 6,0. Пропускают через установку раствор смеси в 2500 мл хлороформа. После прохождения раствора смеси пропускают растворитель - хлороформ - со скоростью 2 000 мл/час. Все распределение ведут в течение 14 часов.

После распределения буферные и хлороформные растворы из каждой колонки в отдельности сливают в отдельные приемники. Хлороформные растворы отделяют и отгоняют до сухого остатка. Буферные растворы подщелачивают 40%-ным раствором едкого натра до pH 9,0 (по универсальному индикатору) и экстрагируют хлороформом (3 раза по 800 мл хлороформа). Хлороформный раствор упаривают досуха. Состав остатков контролируют хроматографией на бумаге в системе бутанол - 5%-ная уксусная кислота (1:1), при проявлении в парах йода.

Получают 184,15 г технического лупинина, 115,33 г лупинина с примесью изоанабазина, 283,31 г анабазина.

Весь хлороформный раствор, прошедший через установку, объединяют, промывают 10%-ным раствором едкого натра и отгоняют растворитель досуха. В остатке (169,3 г) содержатся анабазин, афиллин, афиллидин и продукты осмоления.

Технический лупинин очищают фильтрованием эфирного раствора лупинина через пятикратное количество окиси алюминия. Получают 120 г лупинина (т. пл. 68-69°C).

4. Полибуферное распределение суммы алкалоидов *Vixus sempervirens*.

Сумма алкалоидов *Vixus sempervirens* представляет собой сложную смесь оснований, которую трудно разделить на индивидуальные компоненты обычными методами. Ввиду этого сумму оснований разделяют на установке полибуферного распределения.

Сумму алкалоидов (120 г) растворяют в 3000 мл хлороформа и пропускают через установку полибуферного распределения. Сначала 21 колонку заполняют водой, затем фосфатными буферными растворами с различными значениями pH (от 6,0 до 2,5) по 1500 мл в каждое. Раствор смеси и хлороформ пропускают со скоростью 1000 мл/час. После прохождения раствора смеси через все колонки его промывают чистым хлороформом.

После разделения буферные растворы подщелачивают 25%-ным аммиаком и извлекают бензолом. Растворы отгоняют досуха. Получают следующие фракции: I - дистиллированная вода - 17,36 г; II - (pH 6,0) - 34,7 г; III - (pH 4,0) - 13,84 г; IV - (pH 2,5) - 7,17 г; V - 5%-ный раствор H₂O₂ - 7,6 г и VI - хлороформ - 15,6 г.

Каждую фракцию в отдельности хроматографируют на колонке с окисью алюминия. Состав фракций контролируют хроматографией в тонкой слое силикагель - гипс (9:1) в системе бутанол - уксусная кислота - вода (10:1:3). 6,5 г водной фракции элюируют с хроматографической колонки смесью хлороформ - этанол (9:1). Получают фракции по 10 мл. Из объединенных с 75 по 105 фракций обработкой этанолом получают 0,4 г буксалина (т. пл. 230-232°C).

Из фракций II - IV вымыванием смесью эфир-этанол в различных соотношениях получают основания: циклобуксин-D, цикловиробуксин-D, циклопротобуксин-D, циклопротобуксин-A и неохарактеризованные алкалоиды с т.пл. 185-187°C, 211-213°C, 208-210°C, 221-224°C.

5: Получение алкалоидов гелиотрина и лазиокарпина каскадным полибуферным методом из *Heliotropium lasiocarpum* F.M.

Навеску суммы алкалоидов массой 40 г из гелиотропа пушистоплодного (*Heliotropium lasiocarpum* F.M.) растворяют в 500 мл хлороформа и пропускают через лабораторный девятиколоночный каскадный аппарат (размер колонок: длина 1200 мм, диаметр 25 мм, насадка кольца Рашига диаметром 2 мм). Шесть колонок заполняют 0,5 М фосфатным буферным раствором с рН 4,5 и 3 колонки - буферным раствором с рН 1,0.

После прохождения раствора суммы алкалоидов, через аппарат пропускают хлороформ: 1000 мл со скоростью 250 мл/час. Весь хлороформный раствор собирают в отдельный приемник и отгоняют досуха. Проверяют отсутствие алкалоидов в остатке отрицательной реакцией на кремневольфрамовую кислоту.

Буферные растворы сливают из колонок в отдельные приемники. Растворы из первых четырех колонок объединяют, подщелачивают 25%-ным раствором аммиака до сильной щелочной реакции по фенолфталеину и исчерпывающе экстрагируют хлороформом. Хлороформный раствор отгоняют досуха и остаток - гелиотрин - перекристаллизовывают из ацетона (т. пл. 122-126°C).

Буферные фракции (5-я и 6-я колонки) не содержат гелиотрина и лазиокарпина, но содержат другие основания. Буферные растворы (7-9-е колонки) объединяют, подщелачивают 25%-ным раствором аммиака и исчерпывающе экстрагируют хлороформом. Хлороформный раствор упаривают до сухого остатка. Остаток кипятят с петролейным эфиром (3 раза по 25 мл). Раствор упаривают до половины объема, закристаллизовавшийся лазиокарпин отфильтровывают (через 2 часа) и промывают на фильтре (2 раза по 10 мл) петролейным эфиром (т. пл. 92-94°C).

6. Получение алкалоидов *Delphinium* каскадным полибуферным методом.

Образец (6-8 кг) сухих измельченных растений - разных видов живокости (*Delphinium*) семейства лютиковых (*Ranunculaceae*) – экстрагируют дихлорэтаном при подщелачивании твердым карбонатом натрия. Из хлорэтанового экстракта сумму алкалоидов экстрагируют 10%-ной серной кислотой. Сернокислотный экстракт отфильтровывают, промывают встряхиванием в делительной воронке с хлороформом для удаления примесей, а затем при наружном охлаждении водой со льдом в присутствии хлороформа подщелачивают твердым карбонатом натрия до сильно щелочной реакции по фенолфталеину и исчерпывающе экстрагируют сумму алкалоидов хлороформом (до получения отрицательной реакции с кремневольфрамовой кислотой). Хлороформный экстракт сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и упаривают досуха (под конец в вакууме). Полученный экстракт для определения алкалоидного состава хроматографируют на бумаге в системе н-бутиловый спирт - 5%-ная уксусная кислота (1:1), проявитель - реактив Драгендорфа.

Полученную сумму алкалоидов растворяют в хлороформе (на 1 г суммы 10 мл хлороформа) и пропускают хлороформный раствор через лабораторный каскадный полибуферный аппарат, колонки которого предварительно заполняют 0,5 М фосфатными буферными растворами.

Каскадный полибуферный аппарат состоит из колонок. Длина колонок 1200 мм, диаметр 25 мм, отводные трубки длиной 650 мм, насадка кольца Рашига (диаметр 2 мм). Каждая следующая колонка закрепляется на 250 мм ниже предшествующей. Во все колонки аппарата вносят по 100 мл хлороформа для заполнения отводных трубок и наливают в каждую колонку буферный раствор с соответствующим, заранее подобранном pH. Значения pH подбирают на аппарате непрерывно уменьшающегося pH буфера.

После прохождения раствора алкалоидов через каскадный аппарат пропускают хлороформ (на 1 г суммы алкалоидов 20 мл хлороформа). Скорость пропускания 200 мл/час. Весь полученный хлороформный раствор собирают в отдельный приемник, промывают концентрированным раствором карбоната натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и отгоняют растворитель досуха, получая в остатке алкалоиды типа антраноилликоктонина.

Буферные растворы, собранные из каждой колонки в отдельности, подщелачивают сухим карбонатом натрия и исчерпывающе экстрагируют хлороформом. Хлороформные экстракты сушат над безводным сульфатом натрия и упаривают досуха. Остатки, кристаллизующиеся при стоянии, взвешивают и определяют алкалоидный состав хроматографией на бумаге. Вещества, имеющие одинаковые значения R_f , объединяют и перекристаллизовывают. Очищенные перекристаллизацией алкалоиды идентифицируют по температурам плавления, ИК-спектрам, микроанализам или с помощью получения соответствующих солей и определения их констант.

7. Полибуферное распределение алкалоидов *Peganum harmala*.

Маточный раствор суммы алкалоидов *Peganum harmala* после выделения пеганина и дезоксипеганина делят на автоматической установке для полибуферного распределения веществ. В 4000 мл хлороформного маточного раствора содержится 400 г смеси алкалоидов. Раствор суммы алкалоидов пропускают через колонки установки со скоростью 1000-1200 мл/час, затем буферные растворы промывают чистым хлороформом. Каждый буферный раствор сливают по отдельности, подщелачивают концентрированным аммиаком до pH 8-9, и алкалоиды экстрагируют хлороформом. Хлороформный экстракт упаривают досуха. Полученные таким образом фракции алкалоидов анализируют методом хроматографии в тонком слое на незакрепленной окиси алюминия в системе хлороформ - метанол - бензол (5:1:4). Фракции с идентичными хроматограммами объединяют, а

алкалоиды выделяют. Из буферного раствора с pH 7,0 выделяют 7,8 г пеганина, из pH 6,8 - 3,9 г перхлората дезоксипеганина, из pH 6,6 - 14,33 г хлоргидрата дезоксипеганина, из pH 6,4 - 8,80 г перхлората дезоксипеганина, 0,86 г пеганидина, 1,2 г пикрата дезоксипеганина, из pH 6,2 - 0,1 г пеганидина, из pH 5,2 - 5 г гармина, из pH 3,0 - 0,46 г вазиционина, из pH 2,0 - 4,14 г вазиционина и 1,3 г хлоргидрата дезоксивазиционина. Из промывного хлороформа получают смесь вазиционина и дезоксивазиционина.

8. Получение скабиозина из *Scabiosa comosa* Fisch.

Навеску воздушно-высушенного измельченного сырья скабиозы венечной (*Scabiosa comosa* Fisch ex Roem et Schult) семейства ворсянковых (*Dipsacaceae*) массой 9 кг подщелачивают 5%-ным раствором карбоната натрия и экстрагируют в перколяторе хлороформом (всего 45 л) в течение 5 суток при периодическом помешивании. Ежедневно сливают хлороформный экстракт, отфильтровывают через марлю и извлекают алкалоиды 10%-ным раствором серной кислоты (два раза по 250 мл). Весь сернокислый раствор от пяти сливов промывают эфиром (2 раза по 100 мл), а затем подщелачивают карбонатом натрия в присутствии эфира (300 мл) при охлаждении на водно-ледяной бане. Подщелачивание ведут при pH 9,0 по универсальному индикатору. Алкалоиды последовательно экстрагируют эфиром и хлороформом (5 раз по 300 мл каждым растворителем).

Эфирный и хлороформный экстракты сушат над безводным сульфатом натрия 16 часов, а затем отгоняют растворитель на водяной бане, под конец - в вакууме. После отгонки эфира получают 5,5 г суммы алкалоидов (0,06% от веса воздушно-высушенного сырья), а после отгонки хлороформа - 4,7 г суммы алкалоидов (0,052%).

Для подбора условия противоточного распределения 0,6 г суммы (из эфирного экстракта) делят полибуферным распределением в делительных воронках емкостью 500 мл, обозначенных условными номерами 1 - 6. В первую и вторую воронки наливают по 100 мл 0,5 М фосфатного буферного

раствора с рН 6,0, в третью и четвертую – растворы с рН 4,0, в пятую и шестую воронки-с рН 0,6.

Сумму алкалоидов массой 0,6 г из эфирного экстракта растворяют в 100 мл хлороформа и вливают в первую делительную воронку. Воронку энергично встряхивают (3 мин) и дают отстояться (2 мин). Хлороформный слой сливают и переносят во вторую делительную воронку, а в первую делительную воронку наливают 100 мл хлороформа. Обе воронки энергично встряхивают (3 мин), дают отстояться (2 мин) и переносят хлороформный слой из второй воронки в третью, из первой во вторую, а в первую воронку наливают 100 мл хлороформа. Затем распределение в перенос продолжают, но прекращают добавление хлороформа в первую делительную воронку, а из последней, шестой, делительной воронки хлороформ собирают в отдельный приемник. Хлороформ промывают в 100 мл 10%-ного раствора аммиака и сушат над безводным сульфатом натрия 16 часов, отфильтровывают и отгоняют растворитель до сухого остатка в вакууме. Получают 0,47 г (78,3% от взятого на разделение количества) с $R_f=0,05$ (хроматография в тонком незакрепленном слое окиси алюминия в системе этанол – циклогексан – уксусная кислота, 40:10:1, проявление в парах йода и реактивом Драгендорфа).

0,18 г полученного основания растворяют в 50 мл эфира и переносят на колонку, заполненную 20,0 г окиси алюминия II степени активности. Высота слоя адсорбента в колонке 250 мм. Колонку последовательно элюируют эфиром (65 мл). Из эфирного элюата после отгонки растворителя получают 0,06 г алкалоида, которые перекристаллизовывают из ацетона. Получают скабиозин (т.пл. 62-63 °С).

9. Выделение и разделение алкалоидов *Berberis integerrima*.

Навеску воздушно-высушенного измельченного сырья массой 4,2 кг смачивают 5%-ным раствором карбоната натрия и экстрагируют хлороформом (5 сливов). Объединенные экстракты сгущают до 2000 мл и обрабатывают 10%-ной серной кислотой. Кислый раствор последовательно промывают эфиром и хлороформом. Затем кислый раствор подщелачивают 25%-

ным раствором аммиака и последовательно экстрагируют эфиром и хлороформом. Из эфирного раствора получают 4 г, а из хлороформного - 3,21 г смеси оснований.

Эфирную сумму массой 1 г разделяют на колонке с 50 г силикагеля. При элюировании смесью хлороформ-метанол (97:3) выделяют кристаллическое основание - оксиакантин (т. пл. 206-208°C). Далее при элюировании колонки смесью хлороформ-метанол (19:1) получают кристаллическое основание - бербамуин (т. пл. 190-191°C).

10. Выделение и разделение суммы алкалоидов *Vinca major*.

Измельченные надземные части растения массой 9 кг смачивают 6%-ным раствором аммиака и исчерпывающе экстрагируют алкалоиды эфиром. Из сгущенного эфирного экстракта обычной обработкой получают 58 - 63г (0,7%) суммы алкалоидов.

Всю сумму растворяют в 1000 мл бензола и разделяют цитратно-фосфатным буферным раствором на 6 фракции: 1-я - рН 6,5 - 3,60 г; 2-я - рН 5,64 - 2,90 г; 3-я - рН 3,87 - 5,58 г; 4-я - рН 3,54 - 7,00 г; 5-я - рН 2,85 - 5,50 г и 6-я - рН 2,38 - 5,00 г. В бензольном растворе остается 26 г.

Каждую фракцию делят на колонке с окисью алюминия, получая из 1-й фракции акуаммин и резерпин, из 2-й - акуаммин, винкамайореин и эрвин, из 3-й - акуаммицин, из 4-й - винкамайин и майоридин, из 5-й - майдин и майоринин, из 6-й - майдин, эрвин и резерпин. Из бензольного раствора выделяют резерпин, смесь резерпина с эрвином, смесь резерпина с майоридином и эрвин.

11. Получение глауцина из *Glaucium flavum*.

Измельченное растительное сырье массой 500 г (размер частиц 2-3 мм) мачка желтого (*Glaucium flavum*) семейства маковых (Papaveraceae) увлажняют 200 мл 10%-ного водного раствора аммиака, заливают 500 мл дихлорэтана и оставляют стоять при периодическом перемешивании. Через 4 часа сливают 3800 мл дихлорэтанового экстракта (экстракцию сырья ведут четырехкратную). К 3800 мл дихлорэтанового экстракта

добавляют 200 мл 5%-ного раствора серной кислоты. После 2-3 мин перемешивания и 10 мин отстаивания отделяют сернокислый раствор. Дихлорэтан обрабатывают еще 2 раза 200 мл 5%-ного раствора серной кислоты. К объединенным сернокислым экстрактам добавляют раствор аммиака до pH 8,0 - 10,0 и алкалоиды извлекают хлороформом (три раза по 200 мл и два раза по 150 мл). Хлороформные экстракты сушат над безводным сульфатом натрия и упаривают на водяной бане при слабом вакууме. Получают 11 г суммы алкалоидов.

Заполняют мокрым способом хроматографическую колонку (диаметр 25 мм) 99 г окиси алюминия, в качестве растворителя берут бензол. Сумму алкалоидов (11 г) наносят на поверхность адсорбента, предварительно растерев с равным количеством окиси алюминия. Элюируют глауцин 700 мл бензола. Выход глауцина - 5,82 г или 1,16% от веса воздушно-высушенного сырья.

12. Алкалоиды *Delphinium iliense*.

Навеску измельченной надземной части *Delphinium iliense* массой 48 кг смачивают 5%-ным раствором карбоната натрия и экстрагируют хлороформом (6 сливов). Объединенные хлороформные экстракты обрабатывают 5%-ным раствором серной кислоты. Кислый раствор промывают эфиром и при охлаждении подщелачивают содой. Экстракцией эфиром получают 96,82, а хлороформом - 17,58 г суммы алкалоидов (0,24% от веса воздушно-высушенного растения).

При обработке алкалоидной смеси эфирного экстракта ацетоном отделяют 14,5 г делькорина (т.пл. 200-202°C). Маточник растворяют в этаноле и подкисляют спиртовым раствором хлорной кислоты. При охлаждении выпадает 29,94 г перхлората ликоктонина (т.пл. 179-180°C). Маточник от перхлората растворяют в воде, подщелачивают карбонатом натрия и последовательно экстрагируют гексаном, эфиром и хлороформом. Из гексанового и эфирного экстрактов при обработке ацетоном выделяют 10,54 г эльделина (т.пл. 189-190°C).

Остаток хроматографируют на колонке с окисью алюминия и при последовательном элюировании эфиром и смесью бензол-метанол (100:1) получают илидин (т.пл. 141-143°C).

13. Алкалоиды *Doronicum macrophyllum*.

Навеску измельченных корней *Doronicum macrophyllum* семейства Compositae массой 4 кг смачивают 5%-ным водным раствором соды, через 2 часа заливают хлороформом. Через сутки хлороформный экстракт сливают и заливают растение свежей порцией хлороформа. Операцию повторяют 3 раза. Объединенный хлороформный экстракт упаривают в вакууме до 600 мл и встряхивают с 10%-ным раствором серной кислоты (6 раз по 10 мл). Кислый экстракт промывают эфиром, подщелачивают содой и извлекают алкалоиды хлороформом. Получают 1,35 г суммы алкалоидов (в виде масла).

Навеску суммы алкалоидов (1,35 г) помещают в колонку, содержащую 42 г силикагеля. Собирают фракции по 200 мл. Разделение контролируют хроматографией в тонком слое на пластинах с силикагелем, закрепленным гипсом, в системах хлороформ – метанол (9:1 и 8:2) и на пластинках с незакрепленной окисью алюминия в системе хлороформ – бензол – метанол (5:4:1). При элюировании хлороформом 1-9 фракции содержат незначительное количество смеси веществ. Элюирование смесью хлороформ-метанол (99:1) дает 0,33 г смеси оснований с преобладанием доронина (фракции 10-14). В ходе дальнейшего промывания колонки той же смесью (фракции 15-35) получают 0,71 г суммы алкалоидов с преобладанием отосенина, а при элюировании смесью хлороформ-метанол (95:5) – 0,25 г смеси с преобладанием флориданина (фракции 36-42).

Для выделения доронина 0,33 г (фракции 10-14) пропускают через колонку с силикагелем. Элюируют хлороформом и смесью хлороформ-метанол (99:1). После объединения соответствующих фракций получают 0,28 г доронина. Для очистки доронин повторно пропускают через колонку с окисью алюминия. Элюируют бензолом, затем хлороформом. Хлороформные фракции содержат 0,15 г вещества, которое

растворяют в бензоле, а при добавлении циклогексана до получения раствора образуются кристаллы доронина.

Для выделения отосенина 0,71 г (фракции 15-35) обрабатывают этанолом. Отделяют 0,21 г нерастворимого в этаноле остатка отосенина.

Для выделения флориданина 0,25 г (фракции 36-42) обрабатывают ацетоном, нерастворившийся остаток перекристаллизовывают из хлороформа. Получают 0,12 г флориданина.

14. Выделение и разделение суммы алкалоидов Korolkovia severtzovii.

Навеску сухой измельченной надземной части растения массой 45 кг, собранной в стадии цветения, смачивают 10%-ным раствором аммиака и исчерпывающе экстрагируют хлороформом. Из экстракта алкалоиды извлекают 10%-ной серной кислотой. Сернокислый раствор подщелачивают аммиаком, смесь оснований извлекают эфиром (265,8 г) и хлороформом (143 г).

При извлечении суммы алкалоидов хлороформом выпадает 11 г евкорина (т.пл. 236-238°C из метанола).

265,8 г эфирной суммы алкалоидов обрабатывают ацетоном. При этом выпадает 34,6 г смеси кристаллов. При обработке этой смеси метанолом выделяют 2,5 г корсидина (т.пл. 316-318°C).

3,2 г растворимой в ацетоне части суммы после отделения смеси кристаллов растворяют в хлороформе и разделяют по силе основности на 13 фракций, извлекая по 3 мл 1%-ной серной кислотой. Навеску первой фракции массой 1,48 г хроматографируют на колонке с окисью алюминия (акт. II ст.) и элюируют смесью хлороформ-метанол (10: 0,5) по 10-15 мл. Из первых элюатов выделяют корсеверилин (т.пл. 240-242°C, метанол), из последних фракций – севертцидин (т.пл. 244-245°C, ацетон).

15. Выделение алкалоида линделофина ионообменным методом.

Навеску измельченного сырья массой 50 кг загружают в батарею из двух экстракторов и непрерывно экстрагируют

водой. Водный экстракт алкалоидов пропускают через батарею адсорберов, состоящих из 4-х колонок, загруженных катионитом КУ-1 в Н-форме (по 2,2-2,5 кг). Скорость потока экстракта 600-700 л/час*м².

После полного извлечения алкалоидов из сырья алкалоиды из катионита десорбируют 2%-ным раствором аммиака в 80%-ном этаноле. Скорость потока элюента 200 л/час*м². Этанольный раствор сгущают, водный остаток подщелачивают 25%-ным раствором аммиака и алкалоиды исчерпывающе извлекают хлороформом. Н-оксидные формы алкалоидов восстанавливают цинковой пылью и извлекают хлороформом. Хлороформный экстракт упаривают в вакууме досуха. Получают 1511 г (3,02% от веса сырья) суммы алкалоидов. Из этой суммы при обработке ацетоном выделяют 702 г (1,4% от веса сырья) линделофина (т. пл. 105-106 °С).

16. Выделение и разделение алкалоидов *Leucanthemum sibiricum* L.

Навеску воздушно-высушенного измельченного сырья поповника сибирского (*Leucanthemum sibiricum* L.) семейства сложноцветных (Compositae) массой 5,0 кг подщелачивают 5%-ным раствором карбоната натрия и экстрагируют в перколяторе хлороформом (25 л) в течение 3 суток при периодическом перемешивании. Ежедневно сливают хлороформный экстракт, фильтруют через марлю и экстрагируют алкалоиды 10%-ным раствором серной кислоты (два раза по 250 мл). Весь сернокислый раствор от 8 сливов промывают эфиром (два раза по 100 мл), а затем медленно подщелачивают до pH 9,0 по универсальному индикатору карбонатом натрия в присутствии эфира (300 мл), при охлаждении на водно-ледяной бане. Из подщелаченного извлечения алкалоиды последовательно экстрагируют эфиром (5 раз по 300 мл) и хлороформом (5 раз по 300 мл).

Эфирные и хлороформные экстракты сушат над безводным сульфатом натрия (16г), а затем отфильтровывают растворитель и отгоняют на водяной бане (под конец в вакууме) до сухого остатка. После отгонки эфира получают 5,5 г смеси алкалоидов

(0,11% от веса воздушно-высушенного растения), а после отгонки хлороформа - 9,5 г смеси (0,19%).

Для полного выделения алкалоидов сырье заливает 15 л 2%-ной серной кислоты, добавляют 500 г цинковой пыли и оставляют на 17 часов. Извлечение сливают. Экстракцией серной кислотой с одновременным восстановлением получают 10,5 г массы бурого цвета.

Сумму алкалоидов, полученную извлечением серной кислотой, для очистки растворяют в 100 мл хлороформа, и алкалоиды повторно извлекают 10%-ной серной кислотой. При подщелачивании сернокислотного извлечения до pH 9,0 выпадает осадок. Осадок отфильтровывают (1,7г). Из подщелоченного фильтрата алкалоиды экстрагируют хлороформом. Дополнительно получают 1,1 г оснований.

Контроль получаемых алкалоидов проводят тонкослойной хроматографией на слое силикагелем марки "Мерк" в системе бутанол - уксусная кислота - вода (10:1:3).

15 г суммы алкалоидов растворяют в 100 мл эфира и наносят на колонку с окисью алюминия (III степени активности) и последовательно элюируют эфиром, хлороформом и этанолом, фракции собирают по 200 мл (всего 30 фракций). После хроматографического анализа фракции, содержащие вещества с одинаковым значением R_f объединяют. В эфирный элюат переходит 3,7 г вещества, в хлороформный - 8,1 г, а в этанольный - 2,6 г.

Остаток ($R_f=0,87$) обрабатывают кипящим ацетоном (2 раза). В ацетоновом растворе при стоянии выпадает белые кристаллы. Кристаллы отфильтровывают, промывают ацетоном, подсушивают на воздухе и перекристаллизовывают из этанола (3 раза). Получают сенеционин (т. пл. 231-232°C).

Остаток ($R_f=0,67$) многократно перекристаллизовывают из этанола и получают крупные белые кристаллы платифиллина (т. пл. 125-126°C).

Перекристаллизацией остатка после выделения сенеционина и платифиллина в абсолютном этаноле получают сенецифиллин (т.пл. 216-217 °C).

17. Выделение и разделение суммы алкалоидов Reseda luteola.

Измельченное сырье массой 17 кг экстрагируют 1%-ным раствором серной кислоты. Экстракт непрерывно пропускают через катиониты КУ-1 и КУ-2 со скоростью 10 л/час. После окончания экстракции катиониты промывают водой и этанолом. Алкалоиды десорбируют с катионита 1%-ным спиртовым раствором аммиака. Аммиачно-спиртовой раствор сгущают под вакуумом и последовательно экстрагируют алкалоиды петролейным эфиром, эфиром и хлороформом. Общий выход суммы 40,92 г (0,24%).

Сумму, выделенную из петролейного эфира (5,7г), хроматографируют на колонке с силикагелем (1:20). Элюированием петролейным эфиром получают фенил-β-нафтиламин.

При сгущении остатка, выделенного из эфира, (20г) выпадает β-оксифенилэтиламин. Маточник разделяют хроматографированием на колонке с силикагелем (1:20). Элюированием петролейным эфиром получают 0,005 г фенил-β-нафтиламина, а из бензольных фракций – 3,4 г резединина. Далее элюируют смесью бензол-хлороформ (95:5). Выделяют 6,0 г резедина. Из хлороформной суммы (15г) при хроматографировании на колонке с силикагелем (1:40) выделяют 0,05 г резединина и 0,5 г резедина.

18. Методика спектрофотометрического определения алкалоида адлумина.

Около 5 г (точная навеска) измельченной травы хохлатки сизой (размер частиц 1-2 мм) смачивают 6 мл воды и оставляют набухать в течение 30 мин, вливают 250 мл толуола, тщательно перемешивают и настаивают в течение 15-20 часов. Толуольный экстракт фильтруют через бумажный фильтр, отбирают 200 мл экстракта и алкалоиды экстрагируют 5%-ным раствором серной кислоты (4 раза по 50 мл) до отрицательной реакции с кремневольфрамовой кислотой. Объединенные сернокислотные экстракты подщелачивают 25%-ным раствором аммиака до pH 6,0-9,0 и экстрагируют основания алкалоидов бензолом (3 раза

по 100 мл) до отрицательной реакции с кремневоольфрамовой кислотой. Бензольный экстракт сушат над сульфатом натрия и отгоняют растворитель.

Полученную сумму алкалоидов растворяют в 5 мл бензола и наносят 0,03-0,05 мл раствора на пластинку (13x18 см) с закрепленным щелочным слоем силикагеля. Для приготовления сорбента берут 5 г силикагеля КСК в растворе едкого натра с добавлением 0,15 г гипса. Раствор наносят на хроматограмму полосой (2-1,5 см): 3 полосы исследуемого раствора и полосу свидетеля - адлумина основания. После подсушивания на воздухе (10 мин) пластинку помещают в предварительно насыщенную в течение 1 часа камеру с системой растворителей эфир - хлороформ (4:1) и проявляют (40 мин). Хроматограмму сушат на воздухе (30 мин). Зоны, содержащие адлумин, количественно переносят в колбы и извлекают 5 мл этанола (на качалке 2 часа). Затем отстаивают в течение 1 часа и фильтруют через бумажный фильтр.

Оптическую плотность элюата определяют при 326 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм против элюата холостого опыта. Содержание адлумина основания (%) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{1,25 \cdot V_1 \cdot D_{326} \cdot 100 \cdot K}{V_2 \cdot H \cdot (100 - \epsilon) \cdot 137}, \text{ где}$$

V_1 - объем раствора суммы алкалоидов (мл);

V_2 - объем раствора, нанесенного на пластинку (мл);

D_{326} - оптическая плотность исследуемого раствора при 326 нм; 1,25 - коэффициент элюирования сорбента (из расчета потери 15% вещества);

137 - удельный коэффициент погашения при 326 нм;

H - навеска сырья (г);

K - инструментальная поправка на применяемые кюветы и спектрофотометр;

ϵ - влажность сырья.

19. Выделение фумаритина из *Fumaria officinalis* L.

Высушенную на воздухе (10 кг) дымянку аптечную (*Fumaria officinalis* L.) семейства дымянковых (*Fumariaceae*) экстрагируют дихлорэтаном после подщелачивания 10%-ным раствором аммиака. Алкалоиды из дихлорэтана экстрагируют 10%-ным раствором серной кислоты. Кислотную вытяжку подщелачивают 10%-ным раствором аммиака и алкалоиды экстрагируют хлороформом. Хлороформный экстракт сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают 100 г суммы алкалоидов (11% от взятого сырья).

Сумму алкалоидов (100 г) растворяют в 300 мл хлороформа и экстрагируют 5%-ным раствором едкого натра (300 мл). Водный слой отделяют и нейтрализуют 5%-ным раствором соляной кислоты. После охлаждения раствора приливают 300 мл эфира и добавляют 10%-ный раствор аммиака до сильнощелочной реакции, интенсивно встряхивают (2 мин) и оставляют до полного расслоения эмульсии. Далее отделяют водный слой. Эфирный раствор алкалоидов фильтруют через ватный тампон и оставляют на 24 часа для кристаллизации, при этом выпадает обильный кристаллический осадок в виде длинных шелковистых игл. Осадок отфильтровывают и получают 15 г фумаритина. После повторной очистки получают 13,5 г с т. пл. 157°C из эфира (13,5% по отношению к сумме алкалоидов).

20. Получение соласодина методом прямого гидролиза гликоалкалоидов в траве *Solanum laciniatum*.

К 150 г измельченной травы паслена дольчатого (размер частиц не более 0,5 см) с содержанием соласодина 1,068% приливают 450 мл 80%-ного изопропанола и кипятят в течение 60 мин. Реакционную массу подкисляют 10,2 мл 33%-ной соляной кислоты до pH 3,5-4,0 (по универсальному индикатору) и далее добавляют 63,8 мл 33%-ной соляной кислоты до 4%-ной концентрации в массе. Кипятят 5 часов, подщелачивают 72 мл 38%-ного едкого натра до pH 13,0 (по тропеолину 00), кипятят

еще в течение 30 мин, добавляют 100 мл воды и отгоняют изопропанол (до температуры в массе 95-97°C).

Водную суспензию охлаждают до 50-55°C, добавляют 450 мл ксилола, перемешивают 2 часа, дают отстояться (30 мин). Далее верхний (ксилольный) слой отделяют декантацией. Перемешивание, отстаивание и разделение слоев ведут при одной и той же температуре. Экстракцию проводят еще четыре раза ксилолом (по 300 мл).

Объединенный ксилольный экстракт обрабатывают при комнатной температуре (30 мин) 1,6 г активированного угля, фильтруют, промывают два раза водой при перемешивании (30 мин). На каждую промывку берут воду в половинном объеме от количества экстракта. Экстракт упаривают до объема, равного 54 мл (1 часть соласодина на 30 частей ксилола).

Содержание соласодина в ксилольном экстракте определяют потенциометрическим титрованием спиртового раствора сухого остатка (из 20 мл разбавленного ксилольного экстракта) 0,1 N раствором соляной кислоты. 1 мл 0,1 N соляной кислоты, пошедшей на титрование, соответствует 0,04137 г соласодина.

Из ксилольного раствора соласодин извлекают 45 мл 20%-ного изопропанольного раствора 20%-ной уксусной кислоты (25 частей на 1 часть соласодина), перемешивая растворы при 20-25°C в течение 30 мин. После отделения уксуснокислого раствора ксилольный слой обрабатывают повторно в тех же условиях.

Объединенные уксуснокислые растворы очищают углем (марки Б) так же, как и ксилольные экстракты. После отделения угля соласодин из уксуснокислых растворов выделяют, подщелачивая 25%-ным раствором аммиака до pH 8,7-9,2. Выпавший в осадок соласодин выдерживают 1 час при 20-25°C, фильтруют, промывают водой и сушат при 65-70°C. Получают технический соласодин.

К техническому соласодину прибавляют 11,4 мл 50%-ного изопропилового спирта (7 частей на 1 часть соласодина) и кипятят 30 мин. Массу охлаждают и выдерживают 30 мин при 1°C и фильтруют. На фильтре осадок промывают 3 раза 20%-

ным изопропанолом по 1,6 мл. Сушат при 65-70°C. Получают 1,55 г соласодина (т. пл. 197-198°C).

Анализ алкалоидов. Методы идентификации; качественное, количественное определение

1. Качественное определение и идентификация.

Для обнаружения алкалоидов в растительном сырье чаще всего используют общие (осадочные) реакции и хроматографию. Кроме того, учитывают еще некоторые свойства алкалоидов: их растворимость в кислотах и выпадение в осадок после подщелачивания, щелочную реакцию спиртовых растворов оснований алкалоидов и др. С целью идентификации алкалоидов проводят специфические (цветные) реакции, микрокристаллоскопические реакции и хроматографический, спектроскопический, люминесцентный анализы и т. д.

1. Общие реакции на алкалоиды (реакции осаждения).

Реакции осаждения позволяют установить наличие алкалоидов даже при незначительном их содержании. Основаны они на том, что алкалоиды при взаимодействии с некоторыми веществами образуют нерастворимые в воде соединения. Это главным образом соли тяжелых металлов, комплексные иодиды, комплексные кислоты и некоторые органические соединения кислотного характера. Для проведения качественных реакций из растительного сырья обычно готовят кислотное извлечение. При добавлении соответствующих реактивов в присутствии алкалоидов тотчас или через некоторое время образуется осадок. Обилие осадка зависит как от количественного содержания алкалоидов, так и от чувствительности их к реактиву. Однако следует учитывать, что с общими реактивами образуют осадки еще и некоторые другие органические соединения, которые могут содержаться в неочищенных извлечениях (холин, бетаин, белки, продукты их разложения и др.). Поэтому, чтобы получить более достоверные результаты, общие реакции проводят еще и с очищенными извлечениями.

Ввиду того, что чувствительность различных алкалоидов к «осадочным реактивам» неодинакова, реакции обычно проводят не с одним каким-либо реактивом, а с несколькими (5—7) различными реактивами. Наиболее часто используются следующие реактивы: Майера (раствор дихлорида ртути и иодида калия), Вагнера и Бушарда (растворы иода в растворе иодида калия), Драгендорфа (раствор нитрата висмута основного и иодида калия с добавлением уксусной кислоты), Марме (раствор иодида кадмия в растворе иодида калия); раствор танина, растворы кремневольфрамовой, фосфорномолибденовой, фосфорновольфрамовой, пикриновой кислот и др.

Примеры:

1) Образование нерастворимых простых солей.

Реакция с танином. При добавлении к раствору соли алкалоида раствора танина выпадает осадок. При этой реакции образуется нерастворимая соль алкалоида и танина, имеющего кислотные свойства. Реакция имеет большое практическое значение: при отравлении алкалоидами пострадавшему дают пить раствор танина или просто крепкий чай, содержащий много дубильных веществ.

2) Образование двойных (комплексных) солей.

Реакция с раствором йода в растворе иодида калия. Указанный реактив ($I_2 + KI \rightarrow KI_3$) осаждает шоколадно-коричневый осадок двойной соли алкалоидов.

2. Специфические реакции на алкалоиды.

Если необходимо установить присутствие определенного алкалоида или определенной группы алкалоидов в растительном сырье, проводят специфические реакции (цветные) и микрокристаллоскопические реакции.

Специфические реакции проводят с индивидуальными алкалоидами или с очищенной суммой алкалоидов.

Алкалоиды из растительного сырья извлекают 1—5%-ным раствором какой-либо кислоты (соляная, серная или другая). Кислотное извлечение подщелачивают раствором аммиака или другой щелочи и затем алкалоиды извлекают органическими

растворителями (хлороформом, дихлорэтаном, этиловым эфиром и т. д.). Органический растворитель отгоняют или выпаривают в фарфоровой чашке и с остатком проводят соответствующие реакции. В качестве специфических реактивов на алкалоиды при проведении реакций окрашивания довольно часто используют концентрированную H_2SO_4 и HNO_3 , а также концентрированную H_2SO_4 , содержащую формалин (реактив Марки), концентрированную H_2SO_4 с молибдатом аммония (реактив Фреде) и др. При проведении микрокристаллоскопических реакций применяют пикриновую, пикролоновую и стифниновую кислоты, роданидные и иодидные комплексы металлов и др.

В основу этих реакций положены особенности химической структуры алкалоидов, поэтому они могут быть использованы как специфические для определенных групп алкалоидов. Реакции окрашивания проводят как с чистыми алкалоидами, так и с их смесями в сухом состоянии.

Многие реакции осаждения и окрашивания алкалоидов обусловлены наличием в них гетероциклов. Так как гетероциклы содержатся также в белковых веществах, так называемые алкалоидные реакции неспецифичны для алкалоидов и получают также и с белками.

3. Хроматографический анализ.

Хроматография на бумаге и в тонком слое сорбента является ведущим аналитическим методом в фитохимическом анализе.

При проведении фитохимического анализа вообще и, в частности, анализа растительного сырья, содержащего алкалоиды, эти методы могут быть использованы для обнаружения и идентификации алкалоидов, для контроля степени очистки и разделения суммы алкалоидов, а также для определения качественного и количественного состава алкалоидов.

1). Хроматография на бумаге.

Существует большое число различных методов «бумажной хроматографии» (БХ). Наиболее простыми и часто применяемыми являются методы восходящей, нисходящей и

радиальной хроматографии. При восходящей и нисходящей хроматографии на стартовую линию полосы хроматографической бумаги наносят капилляром или специальной пипеткой исследуемое извлечение и раствор «свидетеля». Объемы испытуемого извлечения и раствора «свидетеля», наносимые на хроматограмму, зависят от концентрации извлечения и раствора, а также чувствительности алкалоидов к реактиву.

Способ закрепления подготовленной хроматограммы в хроматографической камере зависит от метода хроматографирования. Система растворителей должна обеспечивать максимальное разделение алкалоидов, содержащихся в извлечении. При соприкосновении хроматограммы с жидкостью растворитель начинает медленно распространяться вдоль бумаги. Когда растворитель проходит через участок, где нанесена сумма алкалоидов, происходит растворение веществ, и они перемещаются вместе с жидкостью. На каждом участке хроматограммы происходит многократное нераспределение вещества между подвижной и неподвижной фазой, и поэтому скорость перемещения веществ по бумаге различна и зависит от его коэффициента распределения. Расстояние между стартовой линией и фронтом растворителя может быть различным (20—40 см) и зависит от разницы между R_f веществ, содержащихся в извлечении. Чем меньше разница между R_f , тем больше должно быть расстояние от стартовой линии до фронта растворителя. Экспозиция продолжается обычно от 3 до 20 ч, что определяется маркой хроматографической бумаги, системой растворителей и др. Чаще всего используют следующие системы растворителей:

- 1) н-бутанол — уксусная кислота — вода (5:1:4);
- 2) н-бутанол — уксусная кислота — вода (10:2:5);
- 3) н-бутанол — соляная кислота — вода (100:4:вода до насыщения);
- 4) этилацетат — уксусная кислота — вода (11:21:85);
- 5) н-бутанол — пиридин — вода (10:2:5) и др.

Для обнаружения алкалоидов высушенную хроматограмму обрабатывают каким-либо реактивом, дающим с алкалоидами окрашенные соединения. Чаще всего для этого используют реактив Драгендорфа. При обработке хроматограммы этим реактивом появляются оранжевые или оранжево-красные пятна (алкалоиды) на желтом фоне. Можно для обнаружения алкалоидов использовать пары иода (образуются бурые пятна). Для обнаружения стероидных алкалоидов подходит насыщенный хлороформный раствор треххлористой сурьмы с последующим нагреванием при 105°C. Появляется кирпично-красное окрашивание.

2). Хроматография в тонком слое сорбента.

Тонкослойная хроматография (ТСХ) может быть использована для идентификации и при количественном определении алкалоидов в растительном сырье. Хроматографирование проводят на пластинках с закрепленным и незакрепленным слоем сорбента. В качестве сорбента используют «оксид алюминия для тонкослойной хроматографии», силикагель марки КСК и др.

Для приготовления пластинок с закрепленным слоем сорбента в качестве фиксатора применяют $\text{CaSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; основой служат стеклянные пластинки размером 12-20X8-15 см.

Извлечение и раствор «свидетеля» наносят капилляром или специальной пипеткой на стартовую линию, которая отстоит от нижнего края пластинки на 1,5—2 см. Для разделения обычно применяют способ восходящей хроматографии. Край пластинки погружают в жидкость, которую наливают в хроматографическую камеру. Слой жидкости должен быть около 5 мм. Пластинку с закрепленным слоем помещают в хроматографическую камеру, насыщенную парами растворителя, вертикально, с незакрепленным слоем — под углом 15—20°. Экспозиция от 30 мин до 1,5 ч.

Чаще всего используют следующие системы растворителей:

- 1) хлороформ — ацетон — диэтиламин (5:4:1);
- 2) хлороформ — диэтиламин (9:1);
- 3) н-бутанол — метиловый спирт — диэтиламин (17:1: 2);

- 4) хлороформ — метиловый спирт — уксусная кислота (18:1:1);
- 5) бензол — метиловый спирт (19:1);
- 6) хлороформ — этиловый спирт (9:1);
- 7) ацетон — раствор аммиака (95г: 5);
- 8) хлороформ — этиловый спирт (8:2).

После высушивания ТС хроматограммы обрабатывают теми же реактивами, что и хроматограммы на бумаге.

3). Спектральный анализ.

С целью идентификации алкалоидов кроме качественных реакций и хроматографического анализа определяют температуру плавления, удельное вращение, брутто формулу, молекулярную массу, получают ряд производных, определяют их константы. Кроме того, для идентификации алкалоидов широко используют УФ, ИК, ПМР, масс-спектры. При этом нет необходимости снимать одновременно спектры исследуемого вещества и известного образца, поскольку последний можно взять из литературы.

УФ, ИК, ПМР, масс-спектры особенно широко используются при установлении структуры алкалоидов, так как интерпретация спектров позволяет установить наличие или отсутствие сопряженных двойных связей и различных функциональных групп (карбонильной, N-метиловой, гидроксильной и др.), ароматического цикла и др. Так, например, в ИК спектре атропина (рис. 1) полосы поглощения при 1740 см^{-1} указывают на наличие карбонила сложноэфирной связи; 2940 см^{-1} — спиртового гидроксила. В УФ спектре атропина (рис. 2) отмечаются максимумы поглощения при 252, 258, 262 нм, характерные для сопряженных двойных связей в ароматическом цикле.

Полосы поглощения при $3220\text{--}3480\text{ см}^{-1}$ в ИК спектре морфина (рис. 3) типичны для фенольного и спиртового гидроксильных групп. В УФ спектре морфина (рис. 4) $\lambda_{max} = 284\text{ нм}$ указывает на присутствие ароматического цикла

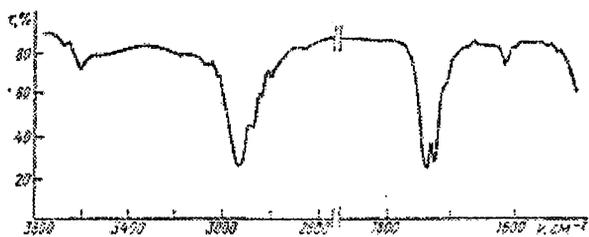


Рис.1. ИК-спектр атропина.

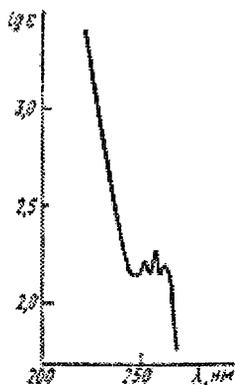


Рис.2 УФ-спектр атропина.

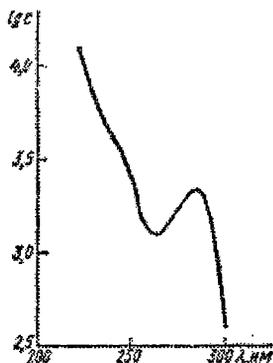


Рис.4 УФ-спектр морфина.

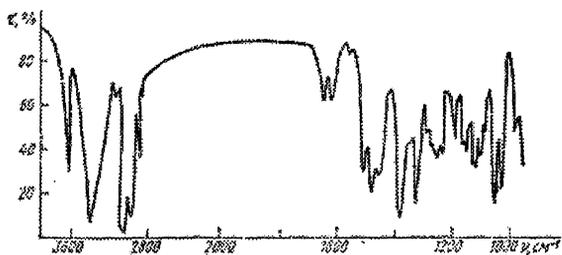


Рисунок 3. ИК-спектр морфина

Методики качественного анализа.

Приготовление извлечения из растительного сырья:

а) 1 г измельченного растительного сырья помещают в колбу вместимостью 100 мл, заливают 25 мл 1%-ной HCl и нагревают на кипящей водяной бане в течение 5 мин. После охлаждения извлечение фильтруют через бумажный фильтр (извлечение А).

б) 2 г измельченного растительного сырья помещают в колбу I вместимостью 100 мл, добавляют 1 мл 10%-ного раствора аммиака и 20 мл хлороформа и оставляют на 1 ч при периодическом перемешивании. Хлороформное извлечение отфильтровывают через вату в делительную воронку вместимостью 100 мл и алкалоиды извлекают 15 мл 1%-ной HCl (извлечение Б).

4). Качественные реакции (общие реакции, реакции осаждения).

Извлечение А или Б разливают в пробирки по 1 мл и в каждую пробирку осторожно, по каплям, добавляют соответствующий реактив на алкалоиды. При наличии алкалоидов тотчас или через некоторое время должен образоваться осадок.

Интенсивность осадка зависит как от количественного содержания алкалоидов, так и от чувствительности алкалоида к реактиву.

Реактив Майера. С большинством алкалоидов в слабокислых и нейтральных растворах этот реактив образует белый или желтоватый осадок. Чувствительность алкалоидов к этому реактиву весьма различна: стрихнин и бруцин осаждаются в разведении 1:150 000, морфин — 1:25 000, а кофеин, колхицин реактив Майера не осаждает.

Реактивы Вагнера и Бушарда. С большинством алкалоидов в слабокислых растворах эти реактивы образуют бурые осадки.

Реактив Драгендорфа. Многие алкалоиды в кислых растворах дают оранжево-красные или кирпично-красные осадки.

Реактив Марме. С алкалоидами реактив Марме дает белые или желтоватые осадки, часто растворимые в избытке реактива.

Чувствительность некоторых алкалоидов к этому реактиву невелика. Атропин, колхицин, вератрин и некоторые другие алкалоиды осаждаются из сравнительно концентрированных растворов, а кофеин этим реактивом совсем не осаждается.

Раствор танина. В подкисленных растворах алкалоиды дают с танином беловатые или желтоватые аморфные осадки.

Раствор кремневольфрамовой кислоты. Большинство алкалоидов весьма чувствительны к этому реактиву и в слабокислых растворах образуют беловатые осадки.

Раствор фосфорномолибденовой кислоты. Это один из наиболее чувствительных реактивов. С алкалоидами он образует желтоватые осадки, которые приобретают через некоторое время синее или зеленое окрашивание вследствие восстановления молибденовой кислоты.

Раствор фосфорновольфрамовой кислоты. Фосфорновольфрамовая кислота со многими алкалоидами дает беловатые осадки.

Раствор пикриновой кислоты. Пикриновая кислота образует с рядом алкалоидов осадки (пикраты) желтого цвета. Некоторые алкалоиды пикриновой кислотой не осаждаются (кофеин, морфин, аконитин, теобромин), другие же осаждаются только из концентрированных растворов (например, атропин).

Раствор пикролоновой кислоты. Со многими алкалоидами пикролоновая кислота дает желтые осадки (пикрлонаты).

Приготовление реактивов.

Реактив Майера: 1,358 г дихлорида ртути растворяют в 60 мл воды, приливают раствор 5 г иодида калия в 10 мл воды и общий объем доводят водой до 100 мл.

Реактив Вагнера: 1,27 г иода растворяют в 100 мл раствора 2 г иодида калия в воде.

Реактив Бушарда: 1 г иода растворяют в 50 мл раствора 2 г иодида калия в воде.

Реактив Драгендорфа: раствор 1 — 0,85 г нитрата висмута основного растворяют в 40 мл воды и добавляют 10 мл уксусной кислоты; раствор 2—20 г иодида калия растворяют в 50 мл воды. Смешивают равные объемы растворов 1 и 2. К 10

мл полученной смеси добавляют 100 мл воды и 20 мл уксусной кислоты.

Реактив Марме: 10 г CdI_2 растворяют в 100 мл 20%-ного горячего водного раствора KI .

Раствор танина: 10 г танина растворяют в 90 мл воды и добавляют 10 мл этилового спирта.

Раствор кремневольфрамовой кислоты ($SiO_2 \cdot 12WO_3 \cdot nH_2O$): 1 г кремневольфрамовой кислоты растворяют в воде, и объем доводят водой до 100 мл.

Раствор фосфорномолибденовой кислоты [$H_7P(Mo_2O_7)_6 \cdot H_2O$]: 1 г фосфорномолибденовой кислоты растворяют в воде и объем доводят водой до 100 мл.

Раствор фосфорновольфрамовой кислоты ($P_2O_5 \cdot 12WO_3 \cdot 42H_2O$): 1 г фосфорновольфрамовой кислоты растворяют в воде и объем доводят водой до 100 мл.

Раствор тикриновой кислоты [$C_6H_2(OH)(NO_2)_3$]: 1,23 г тикриновой кислоты растворяют в 100 мл воды.

Раствор пикролоновой кислоты [$C_6H_4(NO_2)C_3N_2(OH)(NH_2)(CH_3)$]: 1 г пикролоновой кислоты растворяют в воде и объем доводят водой до 100 мл.

Методы хроматографического анализа.

Приготовление извлечения из растительного сырья: 1г

измельченного растительного сырья (трава термопсиса ланцетовидного, семена термопсиса ланцетовидного, листья красавки, листья дурмана обыкновенного, семена дурмана индийского и др.) помещают в колбу вместимостью 100 мл, заливают 25 мл 1 %-ной HCl и оставляют на 1 ч при периодическом перемешивании или нагревают на кипящей водяной бане в течение 5 мин. После охлаждения извлечение фильтруют через вату в делительную воронку вместимостью 100 мл. Фильтрат подщелачивают концентрированным раствором аммиака до щелочной реакции по фенолфталеину, и алкалоиды извлекают 5 мл хлороформа (извлечение В).

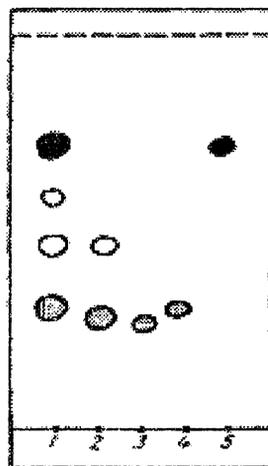


Рис.5. Схема БХ алкалоидов травы и семян термопсиса ланцетовидного: 1-извлечение В из травы термопсиса, 2-извлечение В из семян термопсиса, 3-цитизин, 4- метилцитизин, 5-пахикарпин.

1. Хроматография на бумаге (трава термопсиса ланцетовидного, семена термопсиса ланцетовидного). На полоску хроматографической бумаги (длина 30—40 см, ширина 12 см) на стартовую линию, находящуюся на расстоянии 2—3 см от нижнего края, капилляром или специальной пипеткой наносят около 0,1 мл извлечения В из травы термопсиса и из семян термопсиса, растворы цитизина, метилцитизина и пахикарпина. Расстояние от бокового края полоски хроматографической бумаги и между пятнами — 2 см. Диаметр пятен не должен превышать 5 мм.

Полоску хроматографической бумаги с нанесенными на нее растворами (после высушивания) помещают в хроматографическую камеру, в которую предварительно (за

сутки) налита разделительная система: н-бутанол — уксусная кислота — вода (5:1:4).

Нижний край хроматограммы погружают в жидкость примерно на 3—5 мм (экспозиция — 14—15 ч).

После высушивания хроматограмму обрабатывают (опрыскивают из пульверизатора) реактивом Драгендорфа. На желтом фоне проявляются оранжевые или оранжево-красные пятна (алкалоиды) (рис. 5).

2. Хроматография в тонком слое сорбента (трава термопсиса ланцетовидного, семена термопсиса ланцетовидного).

На стеклянную пластинку (размер 12X9 см) с закрепленным слоем силикагеля марки КСК на стартовую линию, находящуюся на расстоянии 1,5 см от нижнего края, наносят капилляром или специальной пипеткой около 0,1 мл извлечения В из травы термопсиса, семян термопсиса, растворы цитизина, метилцитизина, пахикарпина. Расстояние от бокового края и между пятнами около 1,5 см. Диаметр пятен не должен превышать 5 мм. После высушивания пластинку помещают в хроматографическую камеру, в которую предварительно налита разделительная система: хлороформ — ацетон — диэтиламин (5:4:1). Экспозиция 30—40 мин. После тщательного высушивания хроматограмму обрабатывают (опрыскивают из пульверизатора) реактивом Драгендорфа. На желтом фоне появляются оранжевые пятна (алкалоиды) (рис. 6).

3. Хроматография в тонком слое сорбента (листья красавки, семена дурмана индийского).

На стеклянную пластинку (размер 12x9 см) с закрепленным слоем силикагеля марки КСК на стартовую линию, находящуюся на расстоянии 1,5 см от нижнего края, наносят капилляром или специальной пипеткой около 0,1 мл извлечения В из листьев красавки, семян дурмана индийского, растворы гиосциамин, скополамина и атропина. Расстояние от бокового края и между пятнами около 1,5 см. Диаметр пятен не должен превышать 5 мм. После высушивания пластинку помещают в хроматографическую камеру, в которую

предварительно налита разделительная система: хлороформ — ацетон — диэтиламин (5:4:1) — система I или ацетон — раствор аммиака (95:5) — система II.

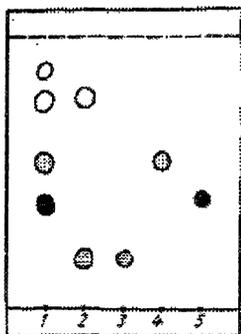


Рис.6. Схема ТСХ алкалоидов травы и семян термопсиса ланцетовидного: 1-извлечение В из травы термопсиса, 3-цитизин, 4-метилцитизин, 5-пахикарпин

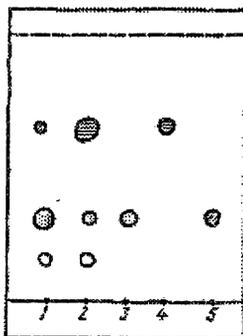


Рис.7. Схема ТСХ листьев красавки и семян дурмана индийского (система I): 1-извлечение В из листьев красавки, 2-извлечение В из семян дурмана индийского, 3-гиосциамин, 4-скополамин, 5-атропин.

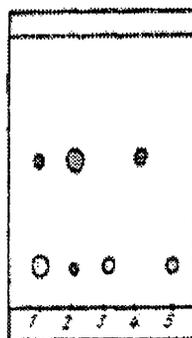


Рис.8. Схема ТСХ листьев красавки и семян дурмана индийского (система II): 1-извлечение В из листьев красавки, 2-извлечение В из семян дурмана индийского, 3-гиосциамин, 4-скополамин, 5-атропин.

Толщина слоя жидкости около 5 мм. Экспозиция 30—40 мин. После тщательного высушивания хроматограмму обрабатывают (опрыскивают из пульверизатора) реактивом Драгендорфа. На желтом фоне проявляются оранжевые пятна (алкалоиды), рис. 7 и 8.

Реактивы и оборудование: 1%-ная кислота хлористоводородная; аммиак; концентрированный раствор уксусной кислоты; н-бутанол; хлороформ; ацетон; диэтиламин; кремневольфрамовая кислота; фосфорновольфрамовая кислота; фосфорномолибденовая кислота; пикриновая кислота; пикролоновая кислота; танин; реактивы Майера, Бушарда, Вагнера, Марме, Драгендорфа; силикагель марки КСК; сульфат

кальция; цитизин; метилцитизин; пахикарпин; гиосциамин, скополамин; атропин.

Фенолфталеиновая бумага; бумага хроматографическая марки «С»; бумага фильтровальная; воронки делительные вместимостью 100 мл; колбы плоскодонные вместимостью 100 мл; цилиндры мерные на 10, 50 и 100 мл; воронки стеклянные для фильтрования диаметром 5 см; пробирки стеклянные; камеры хроматографические для ТСХ и БХ; пластички стеклянные для ТСХ размером 12X9 см; капилляры стеклянные; весы ручные; штативы для делительных воронок; штативы для пробирок; бани водяные лабораторные; пульверизатор.

Количественное определение алкалоидов.

Весь процесс количественного определения алкалоидов в растительном сырье можно разделить на три основных этапа (стадии):

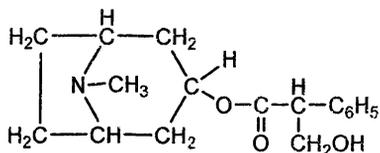
- 1) извлечение алкалоидов из растительного сырья;
- 2) очистка полученных извлечений и, если требуется по методике, разделение смеси алкалоидов на индивидуальные соединения;
- 3) определение содержания алкалоидов.

Количественное содержание алкалоидов можно определить: гравиметрическим, титриметрическим, колориметрическим, полярометрическим, полярографическим, спектрофотометрическим, денситометрическим или другими методами.

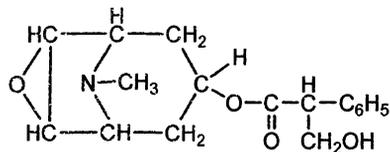
Методика количественного определения алкалоидов в листьях красавки (*Folia Belladonnae*), траве красавки (*Herba Belladonnae*), корнях красавки (*Radices Belladonnae*), листьях белены (*Folia Hyostyami*) и листьях дурмана (*Folia Stramonii*):

В листьях, траве и корнях красавки (*Atropa belladonna L.*), листьях белены (*Hyoscyamus niger L.*) и дурмана обыкновенного (*Datura stramonium L.*) сем. пасленовых (*Solanaceae*) содержатся алкалоиды - производные тропана. В этих видах растительного сырья преобладает гиосциамин, переходящий под влиянием щелочей в оптически неактивный атропин. Кроме того, в значительно меньшем количестве

содержится скополамин и другие близкие по строению алкалоиды:



гиосциамин



скополамин

По данной методике определяется содержание суммы алкалоидов. Определение проводится титриметрическим методом (обратное титрование).

Навеску измельченного сырья массой 10 г, проходящего сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм, помещают в колбу вместимостью 250 мл, приливают 7 мл концентрированного раствора аммиака, 150 мл этилового эфира * и в течение 1 ч смесь часто и энергично взбалтывают, эфирное извлечение быстро фильтруют через вату в колбу вместимостью 200 мл, прикрывая воронку часовым стеклом. К фильтрату прибавляют 5 мл воды, энергично взбалтывают и оставляют в покое до просветления эфирного слоя, после чего отмеривают с помощью мерного цилиндра 90 мл эфирного извлечения в делительную воронку вместимостью 200 мл. Цилиндр дважды ополаскивают этиловым эфиром порциями по 10 мл, которые присоединяют к отмеренному эфирному извлечению.

Из эфирного извлечения алкалоиды извлекают последовательно 20, 15, 10 мл 1%-ной HCl до полного их извлечения (проба с реактивом Майера или раствором кремневольфрамовой кислоты), каждый раз фильтруя через смоченный водой фильтр (диаметром 5 см) во вторую делительную воронку такой же вместимости. Фильтр дважды промывают 1%-ной HCl по 5 мл, присоединяя промывную жидкость к общему кислотному извлечению.

** На лабораторных занятиях в целях безопасности работы этиловый эфир заменяется хлороформом.*

Кислотное извлечение подщелачивают 10%-ным раствором аммиака до щелочной реакции по фенолфталеину и алкалоиды извлекают последовательно 20, 15, 10 мл хлороформа, взбалтывая по 3 мин.

Каждую порцию хлороформного извлечения фильтруют через бумажный фильтр, на который предварительно помещают 4—5 г свежепрокаленного безводного сульфата натрия, смоченного хлороформом. Фильтрование проводят в колбу для отгонки вместимостью 100 мл. Фильтр промывают хлороформом дважды по 5 мл. Хлороформ отгоняют на водяной бане до 1—2 мл, остаток хлороформа в колбе удаляют продуванием воздуха до полного исчезновения запаха растворителя.

Сухой остаток растворяют в 15 мл 0,02 Н НСl при подогревании на водяной бане и оттитровывают избыток последней 0,02 Н NaOH до появления желтой окраски (индикатор — метиловый красный).

1 мл 0,02 Н НСl соответствует 0,005780 г алкалоидов (в пересчете на гиосциамин). Процентное содержание в пересчете на абсолютно сухое сырье X вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(15 - V) \cdot 0,005780 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - w)}, \text{ где}$$

V — объем 0,02 н. NaOH, пошедшего на титрование, мл;

m — масса навески сырья, соответствующая объему эфирного извлечения, г;

w — потеря в массе сырья при высушивании, %.

Реактивы и оборудование: аммиак (10%-ный р-р); НСl (1%-ная, 0,02 Н); NaOH (0,02 Н); хлороформ; эфир этиловый; Na₂SO₄ (безводн.); реактив Майера; кремневольфрамовая кислота; фенолфталеин; метиловый красный; бумага лакмусовая синяя; бумага фильтровальная; вата гигроскопическая; колбы с притертой пробкой вместимостью 150 мл; колбы конические с нормальным шлифом вместимостью 100 мл; колбы конические вместимостью 100 мл; воронки делительные вместимостью 200 мл; цилиндры мерные на 10, 20 и 100 мл; воронки стеклянные для фильтрования диаметром 5 см; стекла часовые; палочки

стеклянные; бюксы с притертой крышкой; бюретки вместимостью 25 мл; капельницы стеклянные лабораторные; установка для отгонки хлороформа; шкаф сушильный лабораторный; весы ручные; весы лабораторные аналитические; эксикатор; штативы для делительных воронок; штативы лабораторные; бани водяные лабораторные; сито с диаметром отверстий 1 мм.

Методика количественного определения скополамина в семенах дурмана индийского (*Semena Daturae innoxiae*) (ФС 42-1005-75).

Плоды и семена дурмана индийского (*Datura innoxia* Mill.) сем. пасленовых (*Solanaceae*) содержат тропановые алкалоиды (скополамин, гиосциамин, норгиосциамин и др.). Больше количество приходится на долю скополамина.

Определение содержания скополамина в растительном сырье проводится гравиметрическим методом.

100 г сырья, измельченного и просеянного сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм, взвешенного с погрешностью не более 0,01 г, помещают в колбу вместимостью 1 л, заливают 800 мл дихлорэтана и 50 мл раствора аммиака, встряхивают в течение 20 мин и оставляют до следующего дня. Затем содержимое колбы вновь взбалтывают в течение 20 мин и после отстаивания дихлорэтановое извлечение фильтруют, точно измеряют его объем, переносят в делительную воронку вместимостью 1 л, алкалоиды извлекают 10%-ной уксусной кислотой 6 раз по 20 мл до полного извлечения (проба с кремневольфрамовой кислотой).

Полученное уксуснокислое извлечение промывают 2—3 раза хлороформом порциями по 20 мл, затем уксуснокислое извлечение подщелачивают карбонатом калия по фенолфталеиновой бумаге и алкалоиды извлекают этиловым эфиром 5—6 раз порциями по 30 мл (проба с кремневольфрамовой кислотой). Эфирные извлечения фильтруют через бумажный фильтр с 3—4 г безводного Na_2SO_4 в предварительно взвешенную (с погрешностью не более 0,0001 г) круглодонную колбу вместимостью 200 мл, фильтр с Na_2SO_4

промывают 30 мл сухого этилового эфира, который присоединяют к основному эфирному извлечению, эфир отгоняют досуха на водяной бане. Остаток растворяют в 15—20 мл хлороформа, приливают 20—25 мл 1%-ной пикриновой кислоты в хлороформе, 2—3 мл воды и 20 мл бензола. Содержимое колбы перемешивают стеклянной палочкой в течение 45 мин и оставляют на 24 ч.

Выпавший осадок пикрата скополамина отфильтровывают на предварительно взвешенном стеклянном фильтре №3. Фильтр с осадком и колбу с пикратом скополамина, оставшимся на стенках, сушат в сушильном шкафу при 100—105°C в течение 3 ч до постоянной массы и после охлаждения взвешивают. Масса пикрата скополамина, находящегося в колбе и собранного на стеклянном фильтре, составляет общее количество выделенного пикрата скополамина. 1 г пикрата скополамина содержит 0,559 г скополамина-основания.

Процентное содержание скополамина-основания X на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле:

$$X = \frac{0,559 \cdot a \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - w)}$$

где m — масса навески сырья, соответствующая объему дихлорэтанового извлечения, взятого для анализа, г;

a — количество пикрата скополамина, г;

w — потеря в массе сырья при высушивании, %;

0,559 — коэффициент пересчета пикрата скополамина на скополамин-основание.

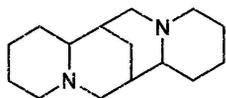
Реактивы и оборудование: аммиак 10%-ный; CH_3COOH 10%-ная; K_2CO_3 ; Na_2SO_4 ; пикриновая кислота; кремневольфрамовая кислота; дихлорэтан; этиловый эфир; бензол; хлороформ; фенолфталеин.

Бумага фильтровальная; колбы с притертой пробкой вместимостью 1 л; колбы конические вместимостью 1 л; колбы круглодонные с нормальным шлифом вместимостью 200 мл; цилиндры мерные на 10, 100 и 1000 мл; фильтры стеклянные №3; воронки делительные вместимостью 200 и 1000 мл; воронки стеклянные для фильтрования диаметром 7 см; бюксы с

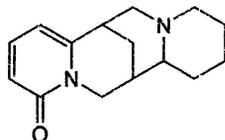
притертыми крышками; эксикатор; палочки стеклянные; сито с диаметром отверстий 1 мм; установка для отгонки эфира; бани водяные лабораторные; весы ручные; весы лабораторные аналитические; штативы для делительных воронок; шкаф сушильный лабораторный.

Методика количественного определения алкалоидов в траве термопсиса (*Herba Thennopsidis*) (ГФ X, ст. 327).

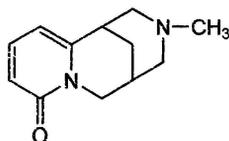
В траве термопсиса (*Thermopsis lanceolata* R. Br.) сем. бобовых — Fabaceae (Leguminosae) содержатся алкалоиды — производные хинолизида (термопсин, гомотермопсин, пахикарпин, анагирин, метилцитизин и др.):



пахикарпин



анагирин (термопсин)



метилцитизин

По данной методике определяется сумма алкалоидов титриметрическим методом (прямое титрование).

Около 10 г (точная навеска) травы термопсиса, измельченной и просеянной сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм, помещают в колбу вместимостью 400—500 мл, приливают 200 мл хлороформа, подщелачивают 10%-ным раствором аммиака до щелочной реакции по фенолфталеину, взбалтывают на вибрационном аппарате в течение 1,5 ч. Хлороформное извлечение процеживают через вату в мерный цилиндр. Точно отмеренный объем хлороформного извлечения, соответствующий определенной навеске сырья, переносят в колбу и хлороформ отгоняют до объема 5 мл. Остаток переносят в делительную воронку вместимостью 100 мл, колбу дважды промывают 5 мл хлороформа, который присоединяют к основному хлороформному раствору. Хлороформный раствор взбалтывают с 1%-ной HCl по 10 мл, затем по 5 мл до полного извлечения алкалоидов (проба с реактивом Майера или с раствором кремневольфрамовой кислоты). Объединенные солянокислые извлечения подщелачивают 10%-ным NaOH по

фенолфталеину и трижды извлекают хлороформом порциями по 15, 10 и 5 мл. Хлороформные извлечения фильтруют через фильтр, в который помещают 2 г безводного Na_2SO_4 . Фильтр с Na_2SO_4 трижды промывают хлороформом порциями по 10 мл, которые присоединяют к основному фильтрату. Хлороформ отгоняют на водяной бане до 2—3 мл и его остаток удаляют продуванием воздуха. Полученный в колбе остаток растворяют в 5 мл этилового спирта и прибавляют 15 мл воды, 2 капли раствора метилового красного и 1 каплю метиленового синего и титруют 0,1 Н HCl до появления сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 Н HCl соответствует 0,0244 г алкалоидов термописа:

$$X = \frac{0,0244 \cdot V \cdot 100 \cdot 100 \cdot 200}{V_1 \cdot m \cdot (100 - w)}$$

где V — объем 0,1 Н HCl , израсходованный на титрование, мл;

m — масса навески сырья, г;

w — потеря в массе сырья при высушивании, %;

V_1 — объем хлороформного извлечения, взятого для анализа, мл.

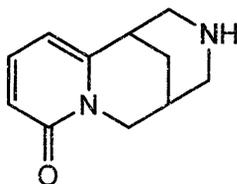
Реактивы и оборудование: NH_4OH 10%-ный; хлороформ; этиловый спирт (этанол); 0,1 Н HCl , 1%-ная; NaOH ; фенолфталеин; Na_2SO_4 (безводн.); метиленовый синий; метиловый красный; реактив Майера; кремневольфрамовая кислота.

Колбы с притертой пробкой вместимостью 500 мл; колбы конические с нормальным шлифом вместимостью 100 мл; колбы конические вместимостью 100 мл; воронки делительные вместимостью 100 мл; цилиндры мерные на 10, 25 и 200 мл; воронки стеклянные для фильтрования диаметром 5 см; бюретки вместимостью 25 мл; капельницы стеклянные лабораторные; установка для отгонки хлороформа; бюксы с притертой крышкой; штативы для делительных воронок; штативы лабораторные; шкаф сушильный лабораторный;

эксикатор; весы аналитические лабораторные; весы ручные; сито с диаметром отверстий 1 мм.

Методика количественного определения цитизина в траве термопсиса очередноцветкового (Herba Thermopsideis alterniflorae ФС 42-1281-79).

Трава термопсиса очередноцветкового (Thermopsis alterniflora Rgl.-et Schmath.), сем. бобовых — Fabaceae (Leguminosae) содержит алкалоиды производные хинолизина; основным является цитизин:



Трава термопсиса очередноцветкового наряду с семенами термопсиса ланцетовидного служит промышленным источником получения цитизина. Определение содержания цитизина в траве термопсиса очередноцветкового проводят хроматоспектрофотометрическим методом.

Около 10 г (с погрешностью до 0,01 г) сырья, измельченного и просеянного сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм, помещают в плоскодонную колбу вместимостью 250 мл, приливают 100 мл хлороформа, подщелачивают 5 мл концентрированного раствора аммиака, закрывают пробкой и встряхивают на вибрационном аппарате в течение 2 ч или оставляют при комнатной температуре на 12—15 ч, после чего встряхивают полчаса.

Хлороформное извлечение фильтруют через вату в мерный цилиндр; 50 мл фильтрата переносят в коническую колбу вместимостью 100 мл и хлороформ отгоняют до объема 1—2 мл. Остатки хлороформа удаляют продуванием воздуха. К остатку пипеткой приливают 2 мл 0,1 Н раствора NaOH и растирают стеклянной палочкой до полного удаления комочков, затем прибавляют 8 мл воды и перемешивают. К содержимому приливают пипеткой 10 мл 0,2 Н HCl, перемешивают 5—6 мин

и фильтруют через тройной бумажный складчатый фильтр диаметром 7 см.

По 0,04 мл фильтрата (70—90 мкг) наносят калиброванной микропипеткой на линию старта (на 4 средние полосы) хроматографической пластинки; первую полосу оставляют контрольной; на шестую полосу наносят в качестве «свидетеля» 0,04 мл (80 мг) 0,2%-ного спиртового раствора цитизина-основания.

Растворы наносят полосами длиной 1—1,2 см каждая. Во время нанесения проб пластинку подсушивают теплым воздухом. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, затем помещают в предварительно насыщенную (не менее 2 ч) вертикальную камеру со смесью растворителей: 95%-ный этиловый спирт — хлороформ концентрированный раствор аммиака (40:80:0,05) и хроматографируют восходящим методом при комнатной температуре.

Через 1,5—2 ч, когда фронт растворителей пройдет около 16 см, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 3 мин и просматривают в УФ свете при длине волны 360 нм. Отмечают участки с пятнами на уровне «свидетеля». Цитизин просматривается на синем фоне пластинки в виде фиолетовых пятен. Для проверки полосу со «свидетелем» и одну полосу с испытуемым раствором проявляют реактивом Драгендорфа.

Участки сорбента с пятнами, находящимися на уровне проявленного пятна цитизина (испытуемого раствора и пятна «свидетеля»), и такой же участок сорбента с контрольной полосы количественно переносят в колбы со шлифом, заливают 10 мл 95%-ного этилового спирта и встряхивают на вибрационном аппарате в течение 1 ч. Затем растворы переносят в пробирки для центрифугирования и центрифугируют 15 мин при скорости вращения 4000 об/мин или фильтруют через двойной бумажный складчатый фильтр.

Оптическую плотность полученного элюата измеряют на спектрофотометре СФ-4А или СФ-16 в кювете с толщиной слоя

10 мм при длине волны 311 нм, используя в качестве раствора сравнения элюат с контрольной полосы.

Процентное содержание цитизина X в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле:

$$X = \frac{100 \cdot 20 \cdot 10 \cdot D \cdot 1,11 \cdot 100 \cdot K}{m \cdot 50 \cdot V \cdot 434 \cdot (100 - w)} = \frac{D \cdot 111 \cdot 400 \cdot K}{m \cdot V \cdot 434 \cdot (100 - w)}, \text{ где}$$

100 — объем хлороформа, взятого для извлечения суммы алкалоидов из сырья, мл;

50 — объем хлороформного извлечения, взятого для анализа, мл;

20 — объем солянокислого раствора суммы алкалоидов, мл;

V — объем солянокислого раствора суммы алкалоидов, нанесенного на хроматограмму, мл;

10 — объем элюата, мл;

434 — удельный показатель поглощения цитизина $E_{1\text{см}}^{1\%}$ при длине волны 311 нм, полученный на приборе, использованном при разработке метода;

m — масса навески сырья, г;

w — потеря в массе сырья при высушивании, %;

D — Оптическая плотность элюата при длине волны 311 нм;

1,11 — поправочный коэффициент на неполное элюирование цитизина с хроматограммы;

K — инструментальная поправка на используемые кюветы и спектрофотометр.

Приготовление сорбента. 2 кг силикагеля марки КСК (ГОСТ 3966—76) измельчают на шаровой мельнице и переносят в бутылку вместимостью 10 л, заливают 6 л 2 Н НСl, перемешивают и оставляют на 15—20 ч, после чего НСl сливают сифоном и силикагель промывают дистиллированной водой декантацией с отстаиванием в течение 7 ч до отрицательной реакции промывной воды на хлориды (проба с AgNO_3). Затем силикагель заливают таким же количеством воды, тщательно перемешивают и через 20 мин быстро, сливают суспензию в низкий кристаллизатор. Осевшие крупные частицы отбрасывают, суспензию после отстаивания переносят на воронку Бюхнера с тройным бумажным фильтром и промывают

3—4 раза 95%-ным этиловым спиртом. Силикагель сушат на воздухе в течение 4—5 ч, хранят в стеклянной банке с притертой пробкой.

Приготовление хроматографических пластинок: 0,3 г CaSO_4 тщательно растирают в фарфоровой ступке, прибавляют 2,7 г силикагеля КСК и перемешивают. Прибавляют 5 мл 0,1 N NaOH, перемешивают пестиком 30—40 сек, затем добавляют еще 5 мл NaOH, продолжая размешивать 30 — 40 сек. Гомогенную массу, не содержащую пузырьков воздуха, наносят ровным слоем на пластинку размером 13X18 см и оставляют на 17—20 ч в строго горизонтальном положении на воздухе. Высушенную пластинку делят на 6 продольных полос шириной 2 см каждая (толщина разделительных линий 1—2 мм).

Приготовление 0,2%-ного спиртового раствора цитизина: 0,1 г (точная навеска) цитизина-основания (ст. 199 ГФ X) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 95%-ном этиловом спирте, доводят спиртом до метки и тщательно размешивают.

Определение инструментальной поправки «К» на используемый спектрофотометр и кюветы. Инструментальная поправка устанавливается по дихромату калия на спектрофотометре и в кюветках, которые будут использованы при проведении анализа. Кюветы должны быть постоянными — одна для контроля, другая для используемого раствора.

10 мг (точная навеска) высушенного до постоянной массы при 105°C дихромата калия растворяют в 100 мл 0,005 M H_2SO_4 . Полученный исходный раствор разбавляют 0,005 M H_2SO_4 в соотношениях 1:1, 1:2; 1:3; 1:4; 1:5. Оптическую плотность полученных растворов определяют на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 311 нм. В качестве раствора сравнения используют 0,005 M H_2SO_4 . Удельный показатель поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) дихромата калия вычисляют по формуле:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{10 \cdot V \cdot n \cdot D}{m}, \text{ где}$$

m — масса навески дихромата калия, мг;

V — объем раствора, мл;

n — число разведения;

D — оптическая плотность дихромата калия.

Инструментальная поправка K вычисляется по формуле $K = 50,62 / E_{1\text{смДК}}^{1\%}$, где 50,62 — значение удельного показателя поглощения дихромата калия при длине волны 311 нм, полученное по прибору, на котором проводился анализ количественного определения цитизина при разработке метода (СФ-4А); $E_{1\text{смДК}}^{1\%}$ — удельный показатель поглощения дихромата калия при длине волны 311 нм по прибору, на котором проводят анализ количественного определения цитизина.

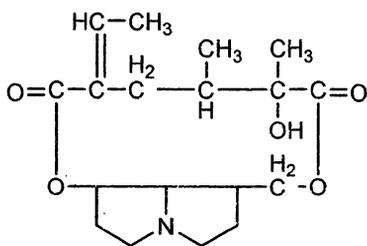
Содержание цитизина в пересчете на абсолютно сухое сырье должно быть не менее 0,6 %.

Реактивы и оборудование: хлороформ, аммиак (конц. р-р); NaOH (0,1 Н); HCl (0,1 Н; 2 Н); этиловый спирт 95%-ный (этанол); реактив Драгендорфа; силикагель марки КСК; CaSO₄; H₂SO₄, 0,005 М; вода дистиллированная; AgNO₃; цитизин; калия дихромат.

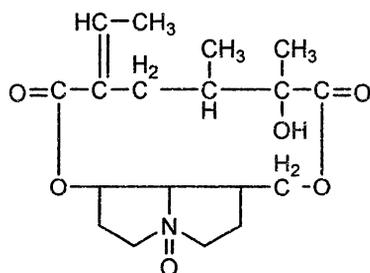
Бумага фильтровальная; колбы плоскодонные с притертой пробкой вместимостью 250 мл; колбы конические с нормальным шлифом вместимостью 100 мл; цилиндры мерные на 10 и 100 мл; установка для отгонки хлороформа; пипетки измерительные вместимостью 1 и 2 мл; бюксы с притертой крышкой; вибрационный аппарат; ступки фарфоровые с пестиком; палочки стеклянные; вата гигроскопическая; колба Бунзена; воронки Бюхнера; воронки стеклянные для фильтрования диаметром 5 и 10 см; пластинки стеклянные для ТСХ размером 13X18 см; камера хроматографическая для ТСХ; весы лабораторные аналитические; весы ручные; сита с диаметром отверстий 1 мм; шкаф сушильный лабораторный; УФ лампа; центрифуга лабораторная; спектрофотометры СФ-4А, СФ-16; бани водяные лабораторные; штативы для делительных воронок.

Методика количественного определения платифиллина в траве крестовника плосколистного (Herba Senecionis platyphylloidis).

Крестовник плосколистный (*Senecio platyphylloides* Somm. et Lev) сем. астровых — *Asteraceae* (сложноцветных — *Compositae*) содержит алкалоиды — производные пирролизидина (платифиллин, сенецифиллин). В растительном сырье они содержатся в основном в виде N-оксидов:



платифиллин



платифиллин N-оксид

По данной методике проводится определение платифиллина в восстановленной форме хроматофотоэлектроколориметрическим методом.

Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц 2 мм, берут навеску сырья массой 20 г (с погрешностью не более 0,01 г), помещают в колбу вместимостью 1 л, заливают 500 мл 5%-ной H_2SO_4 ; сюда же добавляют 4 г цинковой пыли, смесь перемешивают, встряхивают, закрывают ватным тампоном, оставляют стоять в течение 6 ч при периодическом встряхивании и затем кислотное извлечение фильтруют через бумажный фильтр.

100 мл фильтрата помещают в делительную воронку, подщелачивают концентрированным раствором аммиака (по фенолфталеину) и алкалоиды исчерпывающе извлекают этиловым эфиром порциями 70, 30, 30 мл и т. д. (пробы на полноту извлечения проводят с 1 %-ным раствором кремневольфрамовой кислоты). Эфирные извлечения объединяют, сушат безводным Na_2SO_4 , отфильтровывают и

отгоняют досуха на водяной бане. Сухой остаток растворяют в 5 мл хлороформа. 0,05 мл полученного раствора наносят на линию старта стеклянной пластинки, размером 6X18 см с закрепленным слоем силикагеля марки КСК. Пластинку с нанесенной пробой высушивают на воздухе в течение 5—10 мин, а затем помещают в хроматографическую камеру с метиловым спиртом и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителя дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат сначала на воздухе в течение 5 мин, затем в сушильном шкафу 30 мин при температуре 50°C, охлаждают на воздухе и опрыскивают реактивом Драгендорфа. При этом на пластинке должно появиться пятно платифиллина (R_f около 0,36) и выше — пятно сенецифиллина (R_f около 0,50). Проявленное пятно платифиллина обводят препаративной иглой. Отмеченный участок счищают в делительную воронку вместимостью 50 мл, в которую затем прибавляют 15 мл 1%-ной HCl и встряхивают в течение 3 мин. При этом образовавшийся на адсорбенте комплекс алкалоида с реактивом Драгендорфа разрушается. Затем в воронку прибавляют 0,2 мл 1%-ного раствора тропеолина 000 — II и 10 мл хлороформа, вновь встряхивают в течение 3 мин и окрашенный хлороформный слой, содержащий соединение алкалоида с тропеолином, фильтруют через бумажный фильтр, предварительно смоченный хлороформом, в мерную колбу вместимостью 50 мл. Экстракцию хлороформом повторяют еще два раза, объем раствора в колбе доводят до метки хлороформом, перемешивают и интенсивность окраски раствора определяют при помощи фотоэлектроколориметра ОЗК-561W со светофильтром № 5 ($\lambda = 490$ нм) на фоне хлороформа в кювете с толщиной слоя 10 или 50 мм в зависимости от интенсивности окраски раствора. Количество платифиллина в пятне хроматограммы в мкг находят по калибровочному графику. Процентное содержание платифиллина в виде основания в абсолютно сухом сырье x вычисляют по формуле:

$$X = \frac{a \cdot V \cdot 100 \cdot 5 \cdot 100}{V_1 \cdot m \cdot 1000000 \cdot (100 - w)}, \text{ где}$$

a — содержание алкалоидов в пятне хроматограммы, найденное по калибровочному графику, мг;

V — объем хлороформного раствора, полученного при растворении сухого остатка, мл;

*V*₁ — объем хлороформного раствора, нанесенного на хроматограмму, мл;

M — масса навески сырья, г;

w — потеря массы сырья при высушивании, %.

Содержание платифиллина-основания должно быть не менее 0,3 %.

При необходимости после хроматографического разделения и проявления алкалоидов аналогичным способом можно определить сенецифиллин, пользуясь тем же калибровочным графиком.

Построение калибровочного графика: 0,2890 г (точная навеска) гидротартрата платифиллина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл дистиллированной воды, объем раствора доводят до метки 95%-ным этиловым спиртом и перемешивают. Получают, таким образом, 0,2%-ный исходный раствор платифиллина-основания. Для построения калибровочного графика, рассчитанного на работу в кювете с толщиной слоя раствора 50 мм, наносят на стартовую линию хроматограммы в разные точки 0,01; 0,02; 0,03; 0,04; 0,05; 0,06; 0,07 мл исходного раствора, что соответствует 20, 40, 60, 80, 100, 120 и 140 мкг платифиллина-основания, и далее анализируют, как описано выше. Для кюветы с толщиной слоя раствора 10 мм берут 0,05; 0,10; 0,15; 0,20; 0,25 мл исходного раствора, что соответствует 100, 200, 300, 400 и 500 мкг платифиллина-основания, и далее анализируют, как описано выше.

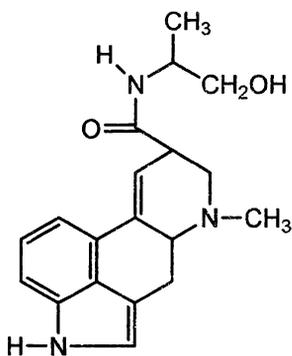
При построении калибровочного графика на оси абсцисс откладывают количество мкг вещества, содержащегося в пятне хроматограммы, а на оси ординат — оптические плотности соответствующих колориметрируемых растворов.

Приготовление пластинок для хроматограммы. Смешивают 95 г порошка силикагеля с 5 г CaSO_4 ; к 1,5 г этой смеси добавляют 4 мл 0,1 н. раствора NaOH и размешивают до консистенции «жидкой сметаны». Полученную смесь наливают ровным слоем на стеклянную, пластинку 6X18 см. Пластинку с сорбентом сушат на воздухе в течение 18 ч.

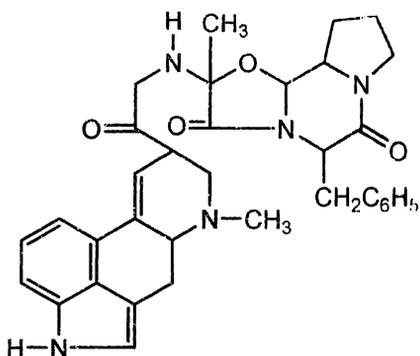
Реактивы и оборудование: H_2SO_4 5%-ная; HCl 1%-ная; аммиак (конц. р-р); цинк металлический (цинковая пыль); этиловый эфир; этиловый спирт; хлороформ; фенолфталеин; кремневольфрамовая кислота; Na_2SO_4 (безводн.); CaSO_4 ; тропеолин ООО-II; реактив Драгендорфа; платифиллин гидротартрат; вода дистиллированная; силикагель марки КСК, бумага фильтровальная; вата гигроскопическая; колбы вместимостью 100, 200 и 1000 мл; колбы мерные вместимостью 50 мл; воронки делительные вместимостью 250—300 мл; воронки стеклянные для фильтрования диаметром 5 и 10 см; цилиндры мерные на 10, 100 и 500 мл; пластинки стеклянные для ТСХ размером 6X18 см; камеры хроматографические для ТСХ; микропипетки измерительные вместимостью 0,2 мл; бюксы с притертой крышкой; эксикатор; бани водяные лабораторные; весы ручные; весы лабораторные аналитические; сито с диаметром отверстий 2 мм; ступка фарфоровая с пестиком; электрокофемолка бытовая; фотоэлектроколориметр ФЭК-56 М; шкаф сушильный лабораторный; штативы лабораторные.

Методика количественного определения алкалоидов в рожках спорыньи эрготаминового штамма (*Cornua Secalis cornuti stamm Ergotamini*) (ФС 42-1432-80).

Рожки спорыньи, паразитирующей на ржи, содержат индольные алкалоиды — производные лизергиновой и изомерной ей изолизергиновой кислот. Основными являются эргометрин, эрготамин, эргокristин, эргокриптин, эргокорнин и др.:



эргометрин



эрготамин

Количественное определение алкалоидов проводится колориметрическим методом. Навеску свежемельченного порошка спорыньи массой 3 г (с погрешностью не более 0,01 г), просеянного сквозь сито с размером отверстий 0,315 мм, обезжиривают в аппарате Соклета в течение 8 ч петролевым эфиром (температура кипения 40—60°C). Обезжиренный порошок высушивают при температуре не выше 30°C и переносят количественно в колбу с притертой пробкой вместимостью 100 мл, приливают 30 мл этилового эфира и оставляют на 10 мин. Затем прибавляют 0,13 г свежепрокаленного оксида магния, тщательно растертого с 6 мл воды; смесь непрерывно встряхивают в течение 2 ч, затем прибавляют 6 г безводного Na_2SO_4 , сильно встряхивают в течение 5 мин, дают отстояться и быстро процеживают через вату. 15 мл фильтрата (1,5 г спорыньи) помещают в делительную воронку и извлекают 4 раза по 20 мл 2%-ным раствором винной кислоты; колбу с объединенными водно-кислыми извлечениями помещают на водяную баню и нагревают до 40—50°C для удаления остатков эфира.

Охлажденный раствор процеживают через вату в мерную колбу вместимостью 200 мл, колбу и воронку с ватой тщательно промывают 2%-ным раствором винной кислоты и доводят объем раствора до метки той же кислотой (раствор А). К 2 мл раствора А прибавляют 4 мл реактива ван-Урка, перемешивают

и оставляют раствор на свету на 30 мин, после чего колориметрируют на ФЭК-М с зеленым светофильтром (длина волны 530—540 нм) в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Процентное содержание эргоалкалоидов в сырье X вычисляют по формуле:

$$X = \frac{a \cdot 200 \cdot 100 \cdot 100}{1,5 \cdot (100 - w)}, \text{ где}$$

a — количество эргоалкалоидов в 1 мл раствора A , г, найденное по калибровочному графику;

w — потеря в массе сырья при высушивании, %.

Построение калибровочного графика. Для построения калибровочного графика готовят серию разведений эрготамин тартрата-стандарта (ФС 42-1070-76) в 2%-ной винной кислоте разбавлением исходного раствора эрготамин тартрата-стандарта. Для этого сначала готовят исходный раствор. Точную навеску (0,0113 г) эрготамин тартрата-стандарта (0,0100 г основания) растворяют в мерной колбе вместимостью 100 мл в 2%-ной винной кислоте и доводят этой же кислотой до метки.

Полученный раствор содержит 0,0001 г эрготамин-основания в 1 мл (исходный раствор). В пробирках вместимостью 10 мл готовят следующий ряд разбавлений раствора (табл. 1).

Таблица 1.

Приготовление растворов для построения калибровочного графика.

Кол-во исходного раствора, мл	Кол-во 2%-ного раствора винной кислоты, мл	Кол-во эрготамина-основания в 1 мл, г	Кол-во исходного раствора, мл	Кол-во 2%-ного раствора винной кислоты, мл	Кол-во эрготамина-основания в 1 мл, г
0,10	1,90	0,000005	0,60	1,40	0,0003
0,20	1,80	0,00001	0,70	1,30	0,00035
0,30	1,70	0,000015	0,80	1,20	0,0004
0,40	1,60	0,00002	0,90	1,10	0,00045
0,50	1,50	0,000025	1,00	1,00	0,0005

К полученным растворам прибавляют 4 мл раствора Ван-Урка, колориметрируют в тех же условиях, что и в основном опыте. Строят калибровочный график, откладывая на оси абсцисс количество граммов эрготамина-основания, а на оси ординат — соответствующее значение оптической плотности колориметрируемых растворов.

Для определения содержания эрготамина на стартовую линию хроматографической бумаги марки «С» (55X16 см) узкой полоской наносят из микропипетки 0,4 мл эфирного извлечения (0,04 г спорыньи). Бумагу импрегнируют 50%-ным спиртовым раствором формамида, рН которого 7,05—7,20, оставляя стартовую линию в 2 см сухой; тщательно отжимают избыток формамида между листами фильтровальной бумаги, стартовую линию опрыскивают из пульверизатора тем же раствором формамида. В течение 10 мин полоску бумаги высушивают на воздухе в темном месте.

Хроматографирование проводится, в затемненной камере нисходящим методом, в системе бензол — петролейный эфир ($t_{\text{вып}} = 70—100\text{ }^{\circ}\text{C}$) (6:1) до продвижения фронта 40—45 см, после чего бумагу высушивают и просматривают в

ультрафиолетовом свете, отмечают светящуюся полосу эрготамина. Эту полосу вырезают по всей ширине бумаги — с одного конца вырезают зубчики, другим концом помещают в кювету с 1 %-ной винной кислотой, которая находится в камере, насыщенной водой, и алкалоиды элюируют 1 %-ной винной кислотой, элюат собирают в пробирку с делениями. За 18 ч собирают 3—6 мл элюата, доводят водой до 8 мл, тщательно перемешивают. К 2 мл полученного раствора прибавляют 4 мл реактива Ван-Урка и через 30 мин колориметрируют в тех же условиях, что и при определении суммы алкалоидов.

По калибровочному графику находят содержание эрготамина в 1 мл испытуемого раствора. Процентное содержание X вычисляют по формуле:

$$X = \frac{a \cdot 8 \cdot 100 \cdot 100}{0,04 \cdot (100 - w)}, \text{ где}$$

a — количество эрготамина в 1 мл испытуемого раствора, г, найденное по калибровочному графику;

w — потеря в массе сырья при высушивании, %.

Содержание эрготамина в пересчете на абсолютно сухое сырье должно быть не менее 0,2 %.

Построение калибровочного графика. Для построения калибровочного графика точную навеску (0,0113) г эрготамина тартрата-стандарта (0,0100 г эрготамина-основания) растворяют в 10 мл метилового спирта. На стартовую линию хроматографической бумаги марки «С» (55X16 см) узкой полоской наносят из микропипетки на первый лист 0,05 мл, на второй - 0,1, на третий — 0,15, на четвертый — 0,2 мл этого раствора (50, 100, 150, 200 мкг), далее поступают, как описано выше.

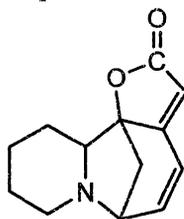
При количественном определении алкалоидов в рожках спорыньи на лабораторных занятиях указанную навеску сырья (3г) предварительно обезжиривают.

Реактивы и оборудование: петролейный эфир ($t_{кип} = 40—60$ и $70—100$ °С); этиловый эфир; бензол; этиловый спирт (этанол); MgO; Na₂SO₄ (безводн.); винная кислота; эрготамин тартрат;

формамид (50%-ный раствор в этиловом спирте); реактив Ван Урка (H_2SO_4 конц., $FeCl_3$, н-диметиламинобензальдегид); бумага хроматографическая; бумага фильтровальная; колбы с притертой пробкой вместимостью 100 мл; колбы конические вместимостью 100 мл; воронки стеклянные для фильтрования диаметром 5 см; воронки делительные вместимостью 100 мл; стаканы химические вместимостью 200 мл; колбы мерные вместимостью 100 и 200 мл; пипетки измерительные вместимостью 2 и 5 мл; цилиндры мерные на 10 и 100 мл; бюксы с притертой крышкой; пробирки вместимостью 10 мл; камера хроматографическая для БХ; эксикатор; пульверизатор; штативы для делительных воронок; бани водяные лабораторные; аппарат Сокслета; шкаф сушильный лабораторный; УФ лампа; весы ручные; весы лабораторные аналитические; сито с размером отверстий 0,315 мм; фотоэлектроколориметр ФЭК-М.

Методика количественного определения секуринина в побегах секуринегии (*Cornus Securinegae*) (ФС 42-109).

Побеги секуринегии полукустарниковой *Securinega suffruticosa* (Pall.) Rend. сем. молочайных — *Euphorbiaceae* содержат алкалоиды — производные конденсированной бициклической системы пиперидина и пирролидина:



секуринин

Количественное определение секуринина в сырье проводится полярометрическим методом. Воздушно-высушенное сырье массой 100 г, измельченное до величины частиц 2 мм, помещают в коническую колбу вместимостью 2000 мл и заливают 1000 мл дистиллированной воды. Содержимое колбы взбалтывают 5 мин и оставляют до

следующего дня. После этого повторно взбалтывают 5 мин и водную вытяжку отфильтровывают.

600 мл водного фильтрата помещают в делительную воронку вместимостью 1000 мл, подщелачивают концентрированным раствором аммиака (проба с фенолфталеиновой бумагой) и алкалоиды исчерпывающе извлекают хлороформом 3—4 раза порциями 100, 50 и 50 мл до полного извлечения (проба с раствором кремневольфрамовой кислоты).

Из объединенного хлороформного извлечения алкалоиды извлекают 10%-ной H_2SO_4 2—3 раза по 50 мл в делительной воронке вместимостью 500 мл. Объединенный сернокислый раствор вновь подщелачивают концентрированным раствором аммиака (проба с фенолфталеиновой бумагой) и алкалоиды исчерпывающе извлекают этиловым эфиром 4—5 раз по 30—50 мл (проба с раствором кремневольфрамовой кислоты). Объединенные эфирные извлечения сушат безводным Na_2SO_4 (10—15 г) и фильтруют через бумажный фильтр в сухую колбу. Промывают сульфат натрия небольшими порциями этилового эфира до отсутствия алкалоидов и фильтруют через тот же фильтр. Эфир отгоняют на водяной бане досуха. Остаток эфира удаляют струей воздуха.

Сухой остаток в колбе растворяют в 5 мл 95%-ного этилового спирта и количественно переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, объем раствора доводят до метки этиловым спиртом, тщательно перемешивают и определяют угол вращения в трубке длиной 0,5—2,0 дм (поляриметр марки СМ).

Для приготовления 10%-ной H_2SO_4 берут 1 часть конц. H_2SO_4 и 9,5 частей H_2O .

При отгонке эфира следует избегать перегрева кристаллизующихся алкалоидов. Выделенные алкалоиды необходимо сразу же растворить в 95%-ном этиловом спирте, не оставляя на следующий день.

Процентное содержание секуринина X вычисляют по формуле:

$$X = \frac{\alpha \cdot V \cdot V_1 \cdot 100 \cdot 100}{V_2 \cdot m \cdot l \cdot 1080 \cdot (100 - w)}, \text{ где}$$

α — измеренный угол вращения, градусы;

V — объем растворителя, взятого для извлечения алкалоидов, мл;

V_1 — объем извлечения, взятого для анализа, мл;

V_2 — объем этилового спирта, взятого для растворения алкалоидов, мл;

m — масса навески сырья, г;

l — толщина слоя жидкости (длина трубки), дм;

w — потеря в массе сырья при высушивании, %;

1080 — удельное вращение чистого секуринина.

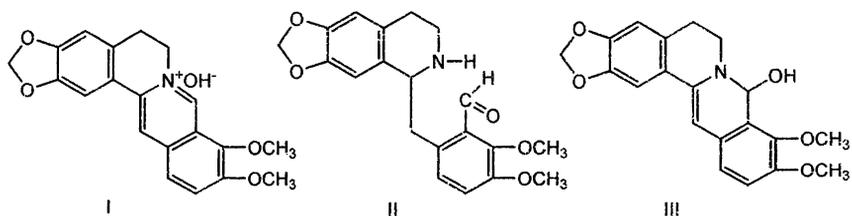
Содержание секуринина должно быть не менее 0,1 % на абсолютно сухое сырье.

Реактивы и оборудование: аммиак (конц. р-р); H_2SO_4 1%-ная; кремневольфрамовая кислота; этиловый эфир; этиловый спирт; вода дистиллированная; хлороформ; Na_2SO_4 (безводн.); фенолфталеиновая бумага.

Бумага фильтровальная; колбы конические вместимостью 250 и 2000 мл; цилиндры мерные на 10, 100 и 1000 мл; колбы мерные вместимостью 25 мл; воронки стеклянные для фильтрования диаметром 5 и 10 см; воронки делительные вместимостью 500 и 1000 мл; установка для отгонки этилового эфира; поляриметр; штативы для делительных воронок; весы лабораторные аналитические; весы ручные; бюксы с притертой крышкой; эксикатор; сушильный шкаф лабораторный.

Методики количественного определения берберина - в корнях барбариса обыкновенного (*Radix Berberidis vulgaris*).

Корни барбариса обыкновенного (*Berberis vulgaris* L.) сем. барбарисовых — *Berberidaceae* содержат алкалоиды производные изохинолина: берберин, ятроноррицин, пальматин и др. Считают, что берберин может быть как в форме четвертичного аммонийного основания (I), так и в альдегидной (II) или карбинольной форме (III):



Количественное определение берберина
спектрофотометрическим методом (ФС 42-1152-78).

Количественное определение берберина в корнях барбариса по данной методике основано на селективном извлечении берберина в его карбинольной форме и отделении от алкалоидов фенольной природы на стадии экстракции сырья.

В УФ спектре бисульфата берберина в 2%-ной H_2SO_4 имеется ряд интенсивных полос поглощения. Для количественного определения в данном методе используется наиболее длинноволновая полоса поглощения ($\lambda_{max} = 420$ нм).

Для определения содержания берберина от средней пробы цельного сырья отделяют не менее 1 кг, который измельчают до частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм, тщательно перемешивают, отбирают не менее 250 г сырья, которые измельчают до частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 3 мм. Затем отбирают 25 г сырья и доводят его измельчение до частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм.

0,5 г (с погрешностью не более 0,0001 г) сырья помещают в коническую плоскодонную колбу вместимостью 100 мл (с притертой пробкой), прибавляют 0,5 мл 25%-ного NaOH, тщательно перемешивают стеклянной палочкой до получения однородной увлажненной массы, закрывают пробкой и оставляют при комнатной температуре на 2 ч. Затем в колбу прибавляют 50 мл этилового эфира, закрывают пробкой, взвешивают (с погрешностью не более 0,01 г). Содержимое колбы осторожно перемешивают круговыми движениями в течение 10 мин, взвешивают и потерю массы пополняют этиловым эфиром. Содержимое колбы вновь осторожно перемешивают, дают отстояться, затем берут осторожно, не

взмучивая сырье, пипеткой 15 мл эфирного извлечения, помещают в делительную воронку вместимостью 100 мл и проводят извлечение алкалоидов 2%-ной H_2SO_4 порциями 20, 10 и 10 мл (до отрицательной реакции с кремневольфрамовой кислотой). Объединенные кислотные извлечения помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора до метки 2%-ной H_2SO_4 . После тщательного перемешивания раствор спектрофотометрируют при длине волны 420 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Процентное содержание берберина бисульфата X в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле:

$$X = \frac{50 \cdot 50 \cdot 100 \cdot D}{15 \cdot 128 \cdot m \cdot (100 - w)},$$

где 50 — объем эфирного извлечения, мл;

50 — объем сернокислого извлечения, мл;

15 — объем эфирного извлечения, взятого для анализа, мл;

128 — удельный показатель поглощения $E_{1\text{см}}^{1\%}$ берберина бисульфата при длине волны 420 нм;

D — оптическая плотность сернокислого извлечения;

m — масса навески сырья, г;

w — потеря в массе сырья при высушивании, %.

Реактивы и оборудование: NaOH; этиловый эфир; H_2SO_4 2%-ная; кремневольфрамовая кислота, колбы конические с притертой пробкой вместимостью 100 мл; колбы мерные вместимостью 50 мл; воронки делительные вместимостью 100 мл; пипетки измерительные 1 и 15 мл; цилиндры мерные на 10 и 50 мл; бюксы с притертой крышкой; эксикатор; штативы для делительных воронок; шкаф сушильный лабораторный; весы лабораторные аналитические, технические, ручные; сита с диаметром отверстий 1, 3 и 7 мм; спектрофотометр СФ-4А.

Количественное определение берберина спектрофотометрическим методом с применением хроматографии в тонком слое сорбента.

Метод основан на разделении алкалоидов в тонком слое сорбента и определении содержания берберина спектрофотометрическим методом.

Точную навеску (0,5—1 г) измельченных корней барбариса, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм, помещают в колбу вместимостью 50 мл, приливают 10 мл 95%-ного этилового спирта и нагревают с обратным холодильником на водяной бане, поддерживая слабое кипение этилового спирта в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры отмеряют микропипеткой 0,2 мл извлечения (надсадочной жидкости) и наносят на стартовую линию хроматографической пластинки с закрепленным слоем силикагеля сплошной полосой длиной 5—7 см на расстоянии 1,5 см от нижнего края пластинки. Для определения зоны берберина в правой части пластинки на стартовую линию наносят раствор берберина бисульфата (3—5 капилляров) в виде пятна (диаметр пятна 0,5—0,7 мм).

После высушивания пластинку помещают в хроматографическую камеру. Для проявления используется система: раствор аммиака концентрированный — хлороформ — этиловый спирт (1:3:3). Система растворителей используется для хроматографирования однократно. Толщина слоя растворителей в хроматографической камере около 5 мм; экспозиция при комнатной температуре 30—40 мин.

Хроматограмму после высушивания просматривают в УФ свете, отмечают на хроматограмме зону, соответствующую берберину, и соскабливают этот участок сорбента скальпелем в колбу вместимостью 25 мл. Берберин 4 раза элюируют 0,1 N H_2SO_4 при нагревании в течение 1 мин на водяной бане. Кислоту отмеряют с помощью бюретки: первый раз 4 мл, а затем три раза по 2 мл. Полноту элюирования определяют по отсутствию флюоресценции силикагеля в УФ свете. Элюат каждый раз сливают декантацией в другую колбу вместимостью 25 мл. Для удаления следов силикагеля объединенный элюат центрифугируют в течение 5 мин (1000 об/мин). Оптическую плотность элюата измеряют на спектрофотометре СФ-4А на фоне контроля при длине волны 345 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. Контролем служит элюат чистого силикагеля с той же пластинки, снятый с площади, равной площади пятна

берберина. Процентное содержание берберина в образце X рассчитывают на абсолютно сухую массу сырья в пересчете на бисульфат берберина:

$$X = \frac{V \cdot V_2 \cdot 100 \cdot D}{V_1 \cdot 646 \cdot m \cdot (100 - w)},$$

где V — объем этилового спирта, взятого для извлечения, мл;

V_1 — объем извлечения, нанесенного на хроматограмму, мл;

V_2 — объем элюата берберина, мл;

D — оптическая плотность элюата;

w — потеря в массе сырья при высушивании, %;

m — масса навески сырья, г;

$E_{1\text{см}}^{1\%}$ (646) — удельный показатель поглощения берберина бисульфата.

Реактивы и оборудование: этиловый спирт (этанол); CaSO_4 ; аммиак (конц.); H_2SO_4 (0,1 N); хлороформ; силикагель марки КСК, колбы с нормальным шлифом вместимостью 50 мл; холодильники обратные стеклянные лабораторные с нормальным шлифом; микропипетки измерительные вместимостью 0,2 мл; капилляры стеклянные; бюретки вместимостью 10, 25 мл; колбы конические вместимостью 25 мл; бани водяные лабораторные; цилиндры мерные на 10 и 100 мл; бюксы с притертой крышкой; камера хроматографическая для ТСХ; пластинки стеклянные для ТСХ размером 13X18 см; штативы лабораторные; центрифуга лабораторная; УФ лампа; шкаф сушильный лабораторный; сито с диаметром отверстий 1 мм; весы ручные; весы лабораторные аналитические; спектрофотометр СФ-4А.

Методика количественного определения алкалоидов в траве чистотела (*Herba Helidonii* (ГФ XI, т.2., ст.47).

Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм. Около 4 г измельченного сырья помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, смачивают 7 мл 1% раствора аммиака, закрывают пробкой и выдерживают в течение 15 мин. Затем прибавляют 80 мл хлороформа, перемешивают и оставляют на

16 часов при комнатной температуре. Извлечение фильтруют через тампон из стеклянной ваты. 50 мл извлечения переносят в делительную воронку, алкалоиды тщательно извлекают 5% раствором серной кислоты (проба с кремневольфрамовой кислотой). К объединенным сернокислым извлечениям прибавляют 8 мл 25% раствора аммиака и алкалоиды тщательно извлекают хлороформом. Объединенные хлороформные извлечения переносят в круглодонную колбу и отгоняют хлороформ досуха на ротационном испарителе.

Сухой остаток количественно переносят в колбу для титрования последовательно с помощью 5 мл хлороформа, 10 мл ледяной уксусной кислоты, 10 мл ацетонитрила и титруют потенциометрически раствором хлорной кислоты (0,05 моль/л).

Параллельно проводят контрольный опыт. Содержание суммы алкалоидов в пересчете на хелидонин в абсолютно сухом сырье в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(V - V_1) \cdot 0,01765 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 80}{m \cdot (100 - w) \cdot 50}, \text{ где}$$

0,01765 — количество суммы алкалоидов в пересчете на хелидонин, соответствующее 1 мл раствора хлорной кислоты (0,05 моль/л), в граммах;

V — объем хлорной кислоты, пошедшей на титрование суммы алкалоидов, в миллилитрах;

V_1 — объем хлорной кислоты (0,05 моль/л), пошедшей на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

m — масса сырья в граммах;

w — потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

Реактивы и оборудование: 1% и 25% раствор аммиака, хлороформ, 5% раствор серной кислоты, ледяная уксусная кислота, ацетонитрил, хлорная кислота (0,05 моль/л).

Конические колбы вместимостью 100 мл, стеклянная вата, делительная воронка, круглодонная колба, ротационный испаритель.

Распространенность алкалоидов в природе

Локализация алкалоидов в растительных организмах.

Согласно данным, берущим свои истоки из трудов академика А.П. Орехова (1955), алкалоиды находятся не во всех растениях. Распределение алкалоидов между ботаническими видами довольно неравномерно. Некоторые семейства богаты алкалоидоносными представителями, в других царит отсутствие таковых.

Часто растения, стоящие близко одно к другому в системе ботанической классификации, включают в себе ряд алкалоидов, весьма близких по своему строению и образующих естественную группу. Но известны случаи, когда из двух весьма близких между собой ботанических видов один богат алкалоидами, а другой или совершенно их не содержит, или же содержит алкалоиды другого строения.

Раньше считалось, что определенные алкалоиды являются характерными и специфичными для определенных ботанических семейств или даже видов, и не встречаются ни в каких других растениях. Однако по мере рассмотрения этого вопроса выявился ряд случаев, когда один и тот же алкалоид был найден в растениях, стоящих очень далеко одно от другого в ботанической классификации и принадлежащих к совершенно разным свойствам. Поскольку число таких случаев довольно велико, их нельзя считать исключениями и не может идти речи о строгой ботанической специфичности алкалоидов.

В растительном организме обычно распределение алкалоидов бывает довольно неравномерным. Локализация алкалоидов происходит преимущественно в определенных частях. Например, в видах Сinсопа алкалоиды находятся главным образом в коре, тогда как у аконитов главная их масса находится в клубнях. У ракичника алкалоиды сосредоточены главным образом в семенах, в кокаиновом кактусе в листьях.

Известны случаи, когда одни части растений очень богаты алкалоидами, тогда как в других частях того же растения они полностью отсутствуют или содержатся в гораздо меньшем количестве.

Различные части одного и того же растения могут отличаться между собой также и качественным содержанием алкалоидов, т.е. в различных частях растений могут находиться разные алкалоиды. Например, корень мачка бахромчатого содержит исключительно хелеретрин и сангвинарин, тогда как в надземных его частях находятся только протопин, коридин и аллокриптопин. Поэтому при изучении новых растений необходимо исследовать отдельно различные их части. Кроме того, как процентное содержание, так и качественный состав алкалоидной смеси могут меняться в течение года в зависимости от стадий развития растений.

Процентное содержание алкалоидов, заключающихся в каком-либо органе растения, обычно невелико. Известно, правда, несколько примеров – хинное дерево, барбарис, коридалис и др., когда содержание алкалоидов доходит до 10-15%. Но такие случаи являются редкими исключениями, и растения, содержащие 1-2% алкалоидов, считаются уже богатым сырьем. В ряде же случаев содержание алкалоидов измеряется десятymi, а иногда и сотыми долями процента. Процентное содержание алкалоидов подвержено сильным колебаниям, зависящим не только от изучаемой части растения, но и от времени года (периода вегетации) и условий произрастания: климата, почвы, удобрения, влажности и т.д. При этом за время вегетации оно может или непрерывно расти, или же сначала увеличиваться, а затем падать. Поэтому для тех алкалоидоносных растений, которые имеют производственное значение, нужно знать, в какой момент количество алкалоидов достигает максимума, что может быть обнаружено путем изучения динамики их накопления и изменения их состава, чтобы установить, таким образом, оптимальный момент сбора.

Для культивируемых видов алкалоидоносных растений путем селекции и агромероприятий не только увеличить общее содержание алкалоидов, но и изменить их качественный состав в желательную для исследователя сторону.

Количественное и качественное содержание алкалоидов может сильно меняться от перенесения дикорастущего растения

в иную обстановку. Иногда такое дикорастущее алкалоидоносное растение в культуре теряет свои алкалоиды или же их состав сильно меняется, что, конечно, объясняется только нецелесообразными условиями культуры, не соответствующими тем, к которым дикорастущее растение приспособилось в процессе эволюции.

Один алкалоид растение содержит только в очень редких случаях, т.к. при детальном изучении не исключена возможность, что в нем будут найдены другие алкалоиды. В большинстве случаев в растении находится смесь нескольких алкалоидов, число которых может доходить до 15-20 и даже более.

Обычно алкалоиды находятся в растении в виде солей различных органических или минеральных кислот. Особенно часто встречаются они в виде солей яблочной, лимонной, щавелевой, янтарной и дубильной кислот (танин). Далее встречаются соли уксусной, пропионовой и молочной кислот. Из минеральных кислот встречаются серная, фосфорная, роданистоводородная. В некоторых растениях алкалоиды связаны с кислотой, являющейся характерной для данного растения, например, аконитовой (в аконите), хинной (в хинной корке), меконовой (опий).

Алкалоиды также могут присутствовать в растениях в соединениях с сахарами (например, соланин в картофеле *Solanum tuberosum* и томатах *Lycopersicon esculentum*); в форме амидов (например, пиперин из черного перца) или сложных эфиров (кокаин из листьев *Erythroxylum coca*); а некоторые сохраняются в твердом состоянии в омертвевших тканях, таких, как клетки коры. Алкалоиды обычно неравномерно распределены по разным частям растения. Обычно в алкалоидосодержащем растении встречается сразу несколько алкалоидов, иногда до 50.

Распространение алкалоидов обычно ограничено определенными семействами и родами растительного царства; редки случаи, когда все или большая часть членов более крупных таксономических групп содержит алкалоиды. Хотя

около 40% семейств растений включает хотя бы один алкалоидоносный вид, алкалоиды были обнаружены лишь в 9% из более чем 10000 родов. Среди покрытосеменных они в изобилии встречаются в некоторых двудольных, особенно в семействах *Aprocynaceae* (квебрахо, кора переиры, кендырь); *Compositae* (крестовник, амброзия); *Berberidaceae* (европейский барбарис); *Leguminosae* (раkitник, утесник, люпин); *Lauraceae* (розовое дерево); *Loganiaceae* (американский жасмин, виды *Strychnos*); *Menispermaceae* (луносемянник); *Papaveraceae* (мак, чистотел); *Ranunculaceae* (аконит, дельфиниум); *Rubiaceae* (хинная кора, ипекакуана); *Rutaceae* (цитрус, пилокарпус), *Solanaceae* (табак, томат, картофель, красавка, белена, дурман). Алкалоиды редко находят в споровых, голосеменных и однодольных растениях. Однако среди последних *Amaryllidaceae* (амарилис, нарцисс) и *Liliaceae* (безвременник, чемерица) являются важными алкалоидоносными семействами. Семейство маковых (*Papaveraceae*) необычно в том отношении, что все его виды содержат алкалоиды. Большинство растительных семейств занимают промежуточную позицию, когда не все, но часть видов какого-либо рода или близкие роды содержат алкалоиды. Так, виды родов *Aconitum* и *Delphinium* в семействе лютиковых (*Ranunculaceae*) содержат алкалоиды, тогда как большая часть других родов того же семейства (*Anemone*, *Ranunculus*, *Trollius*) алкалоидов не содержат. Обычно данный род или близкие роды содержат одни и те же или структурно родственные алкалоиды; например, семь различных родов семейства паслёновых (*Solanaceae*) содержат гиосциамин. Простые алкалоиды часто встречаются в многочисленных и ботанически не родственных растениях, тогда как распространение более сложных алкалоидов (таких, как колхицин и хинин) обычно ограничено одним видом или родом растений, для которых содержание такого алкалоида служит отличительным признаком.

Характеристика некоторых лекарственных растений, содержащих алкалоиды

1. Лекарственные растения, содержащие алкалоиды, производные пирролидина

Крестовник плосколистный (крестовник ушковатый) —
***Senecio platyphylloides* Somm. et Levier.**

Семейство сложноцветные — Compositae.

Многолетнее травянистое растение с толстым горизонтальным корневищем и многочисленными придаточными корнями. Стебель (высотой до 150 см) одиночный, вверху ветвистый, коротко жесткоопушенный. Прикорневые и нижние стеблевые листья на длинных черешках; пластинки их плотные, грубоватые, треугольно-почковидные, по краям неравнозубчатые, на верхушке острые, при основании широкосердцевидные, длиной до 20 см и шириной 40 см. Средние стеблевые листья по форме сходны с нижними, но их меньше, на коротких черешках и при основании обычно с крупными "ушками". Верхние листья ланцетовидные. Все листья голые.



Рис.9. Наземная часть (А) и корневища с корнями (Б) крестовника плосколистного

Корзинки многочисленные, 10—15-цветковые, образуют крупную щитковидную метелку; в обертке 1—3 наружных листочка, они шиловидные, очень маленькие; внутренних листочков 5—8; трубчатые цветки желтоватые, четырехзубчатые; язычковых цветков нет (рис.9).

Крестовник плосколистный представитель флоры горного Кавказа. Растет среди кустарников, в смешанных лесах на берегах горных речек; встречается на субальпийских лугах. Наиболее распространен в западном и южном Закавказье, где образует большие заросли.

Лекарственное сырье.

Трава крестовника плосколистного — Herba Senecionis platyphylloidis

Заготавливают в Грузии, поскольку в этом регионе вид содержит большее количество алкалоидов. Длительное время собирались корневища с корнями. Однако массовый их сбор (до 400 т сухого сырья) резко сказался не только на состоянии зарослей крестовника, но и на экологических условиях, вызывая эрозию почвы. В настоящее время собирают только надземную часть. Одновременно был разработан новый промышленный регламент на производство платифиллина из травы.

Собирают траву во время цветения, срезая стебли, не повреждая корневищ, на уровне 10—15 см от поверхности почвы. Сырье представляет собой смесь облиственных и цветущих стеблей, их частей и отдельных листьев. Запах слабый, своеобразный, вкус горьковатый.

Химический состав. Все части крестовника плосколистного содержат алкалоиды платифиллин и сенецифиллин. Платифиллин представляет собой сложный эфир платинецина и сенециновой кислоты, а сенецифиллин — сложный эфир ретронецина и сенецифиллиновой кислоты. Оба алкалоида в большей части находятся в форме N-оксидов.

Содержание суммы, а также отдельных алкалоидов и их форм (восстановленной и N-оксидной), варьирует в широких пределах и зависит от района произрастания, фазы вегетации и условий местообитания (высота над уровнем моря, инсоляция, почвы и т.д.). Сумма алкалоидов в корневищах может варьировать от 2 до 5%, а в траве — от 0,6 до 3 %, причем доля платифиллина — не более 30 %. Все остальное количество приходится на сенецифиллин. Содержание платифиллина-основания в доброкачественном сырье должно быть не менее 0,2%.

Применение. Из сырья вырабатывается гидротартрат платифиллина в виде 0,2% раствора для инъекций; таблетки по 0,005 per se и в сочетании с другими лекарственными веществами. Список А.

Платифиллин обладает холинолитическими и спазмолитическими свойствами. Широко применяется при острых желудочных и кишечных спазмах, холециститах, бронхиальной астме, стенокардии, нарушениях мозгового и периферического кровообращения спастического характера. Используют платифиллин также в качестве средства, расширяющего зрачок; он менее токсичен, чем атропин. Изредка при приеме платифиллина отмечается сухость во рту и сердцебиение.

Другой алкалоид крестовника — сенецифиллин оказался ценным исходным продуктом для синтеза курареподобного препарата — диплацина.

2. Лекарственные растения, содержащие алкалоиды, производные пиридина и пиперидина.

Анабазис (ежовник) безлистный — *Anabasis aphylla* L.

Семейство маревые — *Chenopodiaceae*.

Полукустарник высотой 20—70 см, с длинным стержневым корнем. Стебли супротивноветвистые, ветви членистые, в верхней части растения зеленые, травянистые, осенью почти до основания отмирающие. Развитые листья отсутствуют — вместо них короткие влагалища. Цветки мелкие, обоеполые, сидят одиночно в пазухах прицветников, образуя колосовидные соцветия. Околоцветник чашечковидный из трех наружных и двух внутренних листочков; из наружных при плодах развиваются округло-почковидные желтоватые или слегка розовые крыловидные выросты. Плоды крылатые, округлые, сплюснутые с боков, односемянные, с мясистым околоплодником. Травянистые побеги на кусте анабазиса отрастают с апреля по июль, потом начинается цветение. Свойство растения быстро отращивать надземную часть способствует сохранению зарослей анабазиса. Произрастает в Казахстане, в странах Центральной Азии, в низовьях Волги, в восточных районах Северного Кавказа и Азербайджане. Основные районы промышленной заготовки — Южно-Казахстанская, Джембульская и Кзыл-Ординская области.

Растет в полупустынных и пустынных районах и низких предгорьях.

Лекарственное сырье.

Трава (побеги) анабазиса — *Herba (Cormi) Anabasisidis*

Собирают зеленые части куста — однолетние побеги в течение всего лета до появления крыловидных выростов у плодов. Срезанную траву подвяливают в небольших копнах, а затем досушивают на солнце. Далее ее обмолачивают. Сырье, таким образом, состоит из измельченных, большей части распавшихся на членики травянистых веточек, длиной 2—4 см и толщиной около 3 мм. Ветки жесткие, голые, с едва выступающими неразвитыми листочками в виде двух пленчатых чешуек, сросшихся во влагалище. Цвет сырья серо-зеленый, запах слабый, своеобразный, вкус не проверяют — растение ядовито!

Химический состав. Трава содержит 2—3% алкалоидов, в сумме которых основным является жидкий алкалоид анабазин. Также присутствуют афиллин, афиллидин и др. алкалоиды, представляющие собой кристаллические вещества. Содержание анабазина в сумме алкалоидов в среднем составляет 60%. Трава анабазиса богата органическими кислотами.

Применение. Из сырья вырабатывают два препарата: анабазина гидрохлорид в виде таблеток по 0,003, применяемый в качестве средства, облегчающего отвыкание от курения, и анабазина сульфат — известный инсектицид. Из анабазина получают никотиновую кислоту путем его окисления.

Лобелия вздутая — *Lobelia inflata* L.

Семейство лобелиевые — *Lobeliaceae*.

Однолетняя трава высотой до 70 см. Стебель слабоветвистый, четырехгранный, слегка опушенный, содержащий млечный сок. Листья длиной до 7 см, продолговатые и яйцевидные, неравномернозубчатые. Цветки мелкие, светло-синие или голубовато-фиолетовые, собраны в верхушечные или пазушные кистевидные редкие соцветия. Чашечка трубчатая с пятью шиловидными зубцами, при плодах вздувающаяся; венчик двугубый. Плод — двухгнездная,

вздутая, кожистая, ребристая коробочка, раскрывающаяся двумя створками.

Родина растения - восточные и центральные штаты США, а также Канада. В России ранее выращивалось в Краснодарском крае, Воронежской и Московской областях.

Лекарственное сырье.

Трава лобелии — *Herba Lobeliae*

Трава, собранная в фазе массового образования зеленых плодов. Длина стеблей от 30 до 40 см (без нижних частей растений). Цвет стеблей и листьев зеленый, цветков — бледно-голубой; запах слабонаркотический; пыль травы вызывает сильное чиханье, кашель и слезотечение. Вкус не проверяют: растение ядовито!

Химический состав. Растение содержит алкалоиды кислородные производные метилпиперидина в количестве от 0,15 до 0,6%. Основным является лобелин, представляющий собой дифенильное производное кетоспирта лобелианола. Специфической активностью обладает только левовращающий изомер.

Применение. Трава использовалась как сырье для производства лобелина. Последний выпускается в виде гидрохлорида, применяемого в форме 1% раствора для инъекций в качестве средства, возбуждающего дыхательный центр (при вдыхании раздражающих веществ, отравлении окисью углерода, коклюше и др.). Список А. Входит в состав таблеток "Лобесил", применяемых в качестве средства для отвыкания от курения. Порошок листьев лобелии входит в состав таблеток "Антастман", рекомендуемого для предупреждения и купирования приступа бронхиальной астмы.

Скополия карниольская — *Scopolia carniolica* Jacq. s.l.

Скополия кавказская - *S. caucasica* Kolesn. ex Kreyer

Семейство пасленовые — *Solanaceae*.

Многолетнее травянистое растение с мощным узловатым корневищем, от которого отходят толстые ветвистые корни с многочисленными тонкими корнями. Стебли высотой 50—80 см часто у основания фиолетовые, простые или вильчато-ветвистые, голые. Листья у основания стебля чешуевидные; стеблевые — черешковые, нередко попарно сближенные, черешки крылатые. Пластинка листьев яйцевидно-продолговатая, на верхушке заостренная, длиной до 15 см, голая, цельнокрайняя. Цветки пониклые на тонких цветоножках в развилинах стебля или в пазухах листьев. Чашечка пятизубчатая, короткая, при плодах разрастается и охватывает коробочку. Венчик длиной 2—2,5 см, колокольчатый, в 2—3 раза длиннее чашечки, снаружи буровато-красный, фиолетовый, желто-зеленый с фиолетовыми жилками. Плод — шаровидная, несколько приплюснутая, многосеменная коробочка, открывающаяся крышечкой (рис.10). Произрастает на Северном Кавказе, в Западном Закавказье, Западной Украине и Молдавии под пологом буковых лесов.

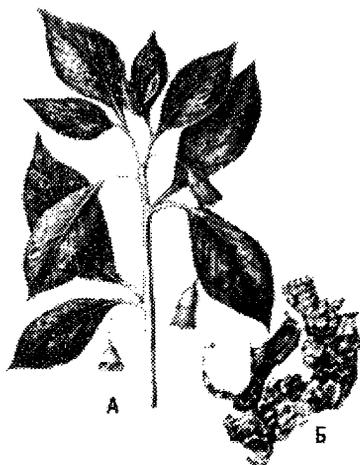


Рис.10. Скополия карниольская (наземная часть и корневища с корнями)

Лекарственное сырье.

Корневища скополии карниольской — *Rhizomata Scopoliae carniolicae*

Корневища с корнями, которые заготавливают летом, так как потом надземные части засыхают и растение трудно найти. Сырье представляет собой куски корней и корневищ длиной около 4 см. Снаружи они бугристые и морщинистые, буровато-

серые, внутри беловатые. Запаха нет, вкус не проверяют (ядовито!).

Химический состав. Все части растения содержат алкалоиды. Наибольшее количество их (до 0,9 %) в корневищах с корнями. Важнейшие алкалоиды Л-гиосциамин и Л-скополамин. Содержание алкалоидов в доброкачественном сырье должно быть не менее 0,5%.

Применение. Является промышленным источником скополамина гидробромида и скополамина камфората. Список Л. Препараты скополамина применяют преимущественно в неврологии и психиатрии. Камфорнокислые соли гиосциамин и скополамина входят в состав таблеток "Аэрон", применяемых при летной и морской болезнях. Список В.

Значительно более богаты атропином и скополамином виды скополий, из флоры Центральных Гималаев и Северного Тибета.

Красавка (белладонна) обыкновенная — *Atropa belladonna* L.

Красавка кавказская — *Atropa caucasica* Kreyer.

Семейство пасленовые — *Solanaceae*

Многолетние травянистые растения с многоглавым корневищем и крупными ветвистыми корнями. Стебли толстые, сочные, вильчато-ветвистые, высотой до 2 м, часто с фиолетовым оттенком, в верхней части густо железистоопушенные или голые с сизым налетом. Нижние листья очередные, верхние расположены попарно, причем один из них в 3—4 раза крупнее другого. Крупные листья эллиптические, длиной до 20 см, мелкие — яйцевидные. Цветки одиночные, пониклые в развилках стебля и в пазухах листьев. Чашечка, остающаяся при плодах, пятизубчатая, венчик колокольчатый, пятилопастный, длиной 20—30 мм, буро-фиолетовый, у основания желто-бурый. Тычинок 5, завязь с фиолетовым столбиком. Плод — фиолетово-черная, блестящая, сочная многосеменная ягода размером с вишню с темно-фиолетовым соком (рис. 11). Ягоды и все растение ядовиты.

Произрастает в горных районах Крыма, Кавказа и Западной Украины в буковых лесах, одиночно или небольшими группами на опушках, вырубках, по берегам речек. Культивируется в большом количестве на Украине и в Краснодарском крае.

Лекарственное сырье.

Листья красавки —

Folia Beladonnae

Внешние признаки цельного сырья.

Цельные или частично измельченные листья эллиптической, яйцевидной или продолговато-яйцевидной формы, к верхушке заостренные цельнокрайние, к основанию суживающиеся в короткий черешок, тонкие, длиной до 20 см и шириной до 10 см. Цвет листьев сверху зеленый или буровато-зеленый, снизу — более светлый. Запах слабый своеобразный. Вкус не определяется.

Внешние признаки измельченного сырья. Кусочки листьев различной формы, проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм. Цвет зеленый или буровато-зеленый. Запах слабый, своеобразный. Вкус не определяется.

Также применение нашли трава и корни красавки.

Микроскопия. При рассмотрении листа с поверхности видны клетки эпидермиса с извилистыми боковыми стенками и складчатой кутикулой (рис.12). Устьица многочисленные, окружены 3-4 околоустьичными клетками, из которых одна значительно мельче других (анизоцитный тип); преобладают на нижней стороне листа. Волоски редкие, головчатые и простые. Головчатые волоски двух типов: с длинной многоклеточной ножкой и одноклеточной головкой; с одноклеточной ножкой и



Рис.11. Красавка обыкновенная.
А-верхняя часть растения,
Б-корневая система,
В-зрелый плод, Г-корни

многоклеточной (из 4-6 клеток) головкой. Простые волоски 2-3- (реже 6)-клеточные, с тонкими стенками. В губчатой паренхиме видны овальные клетки, заполненные мелким кристаллическим песком оксалата кальция. При малом увеличении они имеют вид темных, почти черных пятен, при большом — сероватые, с различной кристаллической зернистостью. Очень редко в центре клетки с кристаллическим песком можно различить друзы или призматические кристаллы оксалата кальция.

Химический состав. Все органы растения содержат алкалоиды, в основном гиосциамин (атропин). В небольшом количестве содержатся скополамин, гигрин, каскигрин, N-метилпириролидин. Наибольшее количество алкалоидов

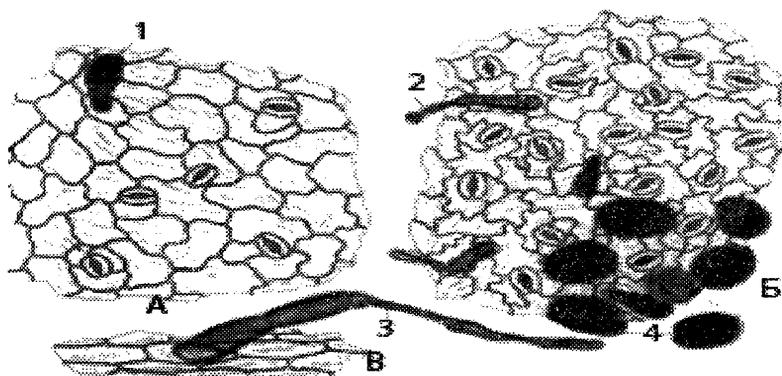


Рис.12. Микропрепарат листа красавки: А-эпидермис верхней стороны листа, Б-эпидермис нижней стороны листа; 1-волосок с многоклеточной головкой, 2-волосок с одноклеточной головкой, 3-простой волосок, 4-клетки с кристаллическим песком оксалата кальция

содержится в корнях (до 1,5%), в листьях – 0,3-0,75%, в стеблях 0,2-0,6%. Алкалоидов в листьях должно быть не менее 0,3%, в корнях – не менее 0,5%.

Применение. Холинолитическое (спазмолитическое) средство. Атропин оказывает спазмолитическое действие, расширяющее зрачок, расслабляющее гладкую мускулатуру, болсутоляющее, ограничивающее секрецию слюнных, желудочных, бронхиальных, потовых желез, снимающее симптомы морской болезни, возбуждающее центральную

нервную систему. Применяют его при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при спазмах кишечника и мочевыводящих путей. В глазной практике применяют для расширения зрачка с диагностической целью лечения острых воспалительных заболеваний и травм глаза. Атропин – противоядие при отравлении разными холиномиметическими и антихолинэстеразными препаратами, а также при отравлении морфином и другими анальгезирующими средствами.

Из листьев и травы красавки изготавливают настойку, густой и сухой экстракты, входящие в состав многочисленных лекарственных форм (таблетки, свечи) и комплексных препаратов (бесалол, бекарбон, беллалгин и др.). Порошок листьев является составной частью астматолола. Корни использовались для лечения болезни Паркинсона в виде отвара на вине или таблеток Корбелла. Список Б.

Белена черная - *Nyoscyamus niger* L.

Семейство пасленовых- Solanaceae.

Белена черная - *Nyoscyamus niger* L. двух- или однолетнее растение. Стебли одиночные, высотой 20-70 см, цилиндрические, в верхней части ветвистые, клейкие, опушенные мягкими железистыми волосками. Корень стержневой, слабоветвистый. Стеблевые листья очередные, удлинненно-яйцевидные, глубоковывямчато-зубчатые, длиной 3-25 см, шириной 3-10 см, сверху темно-зеленые, снизу серовато-зеленые; самые верхние листья сидячие, полустеблеобъемлющие. Розеточные листья более крупные, черешковые. Цветки крупные



Рис.13. Белена черная (верхняя часть растения и плод)

(длиной 2-3 см), собранные в верхушках стеблей и его разветвлений в густые многоцветковые облиственные односторонние завитки. Чашечка зеленая, 5-8-лопастная, покрыта пучками клейких волосков. Венчик пятилопастный, грязновато-желтый, с темными фиолетовыми пятнами и жилками. Тычинок пять, пестик один с верхней завязью. Плод двухгнездная, яйцевидная, заключенная в чашечку, многосеменная коробочка, открывающаяся крышечкой. Семена мелкие (длиной 1-1,5 мм), почковидные, сплюснутые, буровато-черные, с сетчатой поверхностью (рис.13).

Лекарственное растительное сырье.

Листья белены — Folia Hyoscyami

Внешние признаки цельного сырья. Цельные или частично измельченные листья продолговато-яйцевидной, яйцевидной или эллиптической формы, перистолопастные или цельные с



Рис.14. Микропрепарат листа белены: А-эпидермис верхней стороны листа, Б-эпидермис нижней стороны листа; 1-простые волоски, 2-головчатые волоски, 3-кристаллы оксалата кальция

нравномерно-зубчатым краем. Прикорневые листья с длинным черешком, с обеих сторон покрыты густыми, длинными, мягкими волосками; стебельные — без черешков, менее

опушены, волоски располагаются преимущественно по жилкам и краю пластинки листа. Длина листьев 5-20 см, ширина 3-10 см. Срединная жилка беловатая, плоская, сильно расширяется к основанию.

Цвет листьев серовато-зеленый. Запах слабый, своеобразный, усиливающийся при увлажнении. Вкус не определяется.

Внешние признаки измельченного сырья. Кусочки листьев различной формы, проходящие сквозь сито с отверстиями 7 мм. Цвет серовато-зеленый. Запах слабый, своеобразный, усиливающийся при увлажнении. Вкус не определяется.

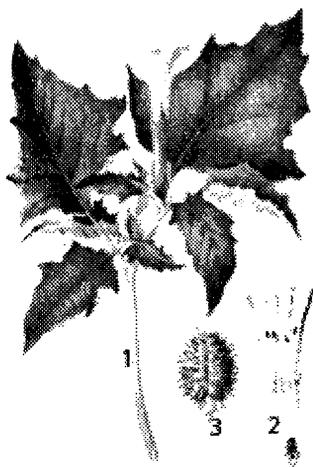
Микроскопия. При рассмотрении листа с поверхности видны клетки эпидермиса с верхней стороны с мало извилистыми стенками, с нижней — с более извилистыми. Устьица многочисленные с обеих сторон листа, окружены 3 (реже 4) околоустьичными клетками, из которых одна обычно мельче других (анизокитный тип). Волоски многочисленные, двух типов — простые и головчатые. Простые волоски тонкостенные, одни из них 2-3-клеточные, небольшие, другие - многоклеточные, очень крупные. Головчатые волоски с длинной многочисленной ножкой и 4-8-клеточной (изредка 1-2-клеточной) железистой головкой. В мезофилле листа содержатся одиночные призматические кристаллы оксалата кальция; нередко встречаются кристаллы в виде крестообразных сростков или тупоконечных друз. В крупных жилках имеются удлиненно-овальные клетки, заполненные кристаллическим песком. В молодых листьях содержатся только мелкие, едва заметные призматические кристаллы, расположенные вблизи жилок (рис.14).

Химический состав. Все части растения содержат алкалоиды, из них основными является гиосциамин и скополамин. Белена из всех пасленовых содержит наименьшее количество алкалоидов (0,05-0,1%) в листьях. Алкалоидов в сухом сырье в пересчете на гиосциамин должно быть не менее 0,05%.

Применение. Холинолитическое (спазмолитическое) средство. Используется беленное масло - масляный экстракт белены, применяемый как обезболивающее для втираний. Измельченные листья белены входят в состав препарат астматол, применяемого в форме сигарет при бронхиальной астме.

Дурман обыкновенный – *Datura stramonium* L.

Семейство пасленовых – *Solanaceae*.



Однолетнее, неприятно пахнущее растение высотой до 1 м. Стебель вильчато-ветвистый, голый. Листья очередные, черешковые, нередко попарно сближенные, до 25 см длиной, яйцевидные, заостренные, неравномерно крупновыемчато-зубчатые, почти голые, с верхней стороны более темно-зеленые. Цветки крупные (до 10 см), находятся в развилинах стеблей и ветвей. Чашечка вдвое короче венчика, трубчатая, 5-зубчатая; венчик белый, трубчато-

Рис.15. Дурман обыкновенный:
 1-верхняя часть цветущей ветви,
 2-цветок с развернутым
 венчиком, 3-плод

воронковидный с длинной узкой трубкой и со складчатым пятилопастным отгибом. Плод — прямостоячая яйцевидная коробочка, усаженная многочисленными толстыми и твердыми шипами; открывается створками.

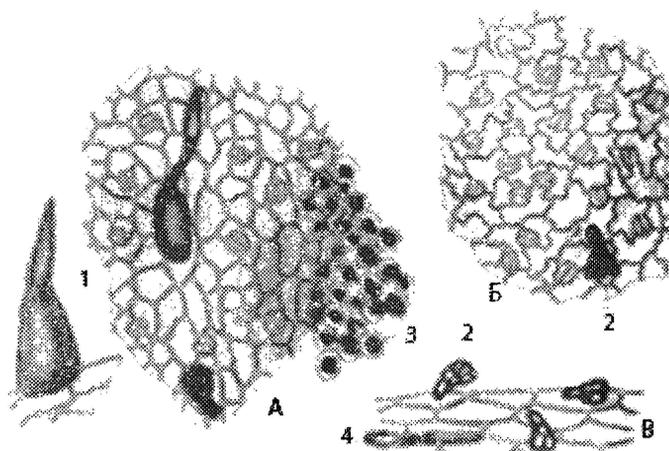


Рис. 16. Микропрепарат листа дурмана: А-эпидермис верхней стороны листа, В-эпидермис над жилкой; 1-простые волоски, 2-головчатые волоски, 3-друзы оксалата кальция, 4-клетки с кристаллическим песком оксалата кальция

Семена крупные — длиной около 3 мм, черные, округло-почковидные, сплюснутые, с мелкоямчатой поверхностью (рис. 15).

Распространен на юге и в средней полосе европейской части России, на Кавказе и в Центральной Азии. Местообитание такое же, как у белены.

Растительное сырье.

Листья дурмана — Folia Stramonii

Внешние признаки цельного сырья. Цельные или частично измельченные листья яйцевидной формы, голые, на верхушке заостренные, при основании большей частью клиновидные, по краю неравномерно крупновыемчато-зубчатые; черешки цилиндрические. Жилкование перистое. По жилкам с нижней стороны заметно слабое опушение. Жилки, средняя и первого порядка, сильно выступают с нижней стороны, выпуклые, голые, желтовато-белые. Длина листа около 25 см, ширина около 20 см. Цвет листьев с верхней стороны темно-зеленый, с нижней — несколько светлее. Запах слабый, специфический, усиливающийся при увлажнении листьев. Вкус не определяется.

Внешние признаки измельченного сырья. Кусочки листьев различной формы, проходящие сквозь сито с отверстиями

диаметром 7 мм. Цвет зеленый. Запах слабый, специфический, усиливающийся при увлажнении. Вкус не определяется.

Микроскопия. При рассмотрении листа с поверхности (рис 16) видны клетки эпидермиса: на верхней стороне — с сетки извилистыми стенками, на нижней — с более шиповатыми. Устьица с обеих сторон листа, на нижней стороне их больше, окружены 3-4 околоустьичными клетками, из которых одна значительно меньше других (анизоцитный тип). Волоски двух типов: простые и головчатые. Простые — крупные из 2 (реже 5) клеток с тонкими стенками и грубобородавчатой поверхностью, расположенные главным образом по жилкам и краю листа. Головчатые волоски более мелкие с многоклеточной (реже одноклеточной) округлой или шаровидной головкой на короткой, слегка изогнутой многоклеточной ножке. У молодых листьев головчатых волосков значительно больше, чем у старых. В клетках паренхимы видны в большом количестве тупоконечные друзы оксалата кальция.

Химический состав. Все растение содержит алкалоиды, основные из них гиосциамин и скополамин. Наибольшее количество алкалоидов (0,25—0,4%) накапливается в листьях. Сумма алкалоидов в пересчете на гиосциамин в доброкачественном сырье должна быть не менее 0,25%.

Применение. Холинолитическое (спазмолитическое) средство. Порошок листьев дурмана является основным компонентом астматолола, в состав которого входят также листья красавки и белены.

Софора толстоплодная — *Sophora pachycarpa* C. A. Mey.
Семейство бобовые — *Fabaceae*.

Многолетнее травянистое растение высотой до 60 см с мощной корневой системой. Стебли ветвистые; листья непарноперистосложные с 6—12 парами продолговато-эллиптических листочков длиной 15—20 мм. Листочки, как и стебли, опушены белыми прижатыми волосками. Цветки мотыльковые, белые с желтоватым оттенком, собраны в густые верхушечные кисти. Плоды — толстые, булавовидные, рассеянно-волосистые, вверх торчащие нераскрывающиеся бобы, в зрелом состоянии почти черные (рис.17).



Рис.17. Софора толстоплодная: 1-верхняя часть растения, 2-ветвь с плодами

Произрастает в опустыненных предгорьях Центральной Азии и Казахстана.

Лекарственное сырье.

Трава софоры толстоплодной - *Herba Sophorae pachycarpae*

Облиственные стебли с бутонами, цветками и плодами разной степени зрелости.

Химический состав. Трава содержит 2—3% алкалоидов. Главным алкалоидом является пахикарпин (или D-спартеин) — жидкий алкалоид, имеющий вид почти бесцветной маслянистой жидкости; соли его — кристаллические вещества. Пахикарпин сопровождается близкими по строению алкалоидами - пахикарпидином, софорамином, софокарпином и матрином. Последние два алкалоида более типичны для семян.

Содержание пахикарпина в сухом сырье нормируется не менее 0,5%.

Применение. Из алкалоидов софоры в медицине используют пахикарпин, который получают из травы в виде йодгидрата. Список Б. Применяется для стимулирования родовой деятельности. В связи с тонизирующим влиянием на матку пахикарпин способствует уменьшению кровопотерь в послеродовом периоде.

Баранец обыкновенный — *Huperzia selago* (L.)

Семейство плауновые — *Lycopodiaceae*.

Вечнозеленое многолетнее травянистое растение высотой до 25 см с несколькими лежащими дихотомически ветвящимися стеблями. Стебли густо покрыты линейно-шиловидными листьями, горизонтально отстоящими или направленными косо вверх, длиной до 10 мм, расположенными на побеге в 8 продольных рядов. Спороносных колосков не образует. Спорангии мелкие, почковидные, расположены по одному в пазухах листьев. Запах отсутствует; вкус не определяют (растение ядовито!).

Произрастает по мшистым хвойным лесам в северной части лесной зоны России.

Лекарственное сырье.

Трава баранца обыкновенного — *Herba Huperziae selaginis*

Трава заготавливается в августе — сентябре, срезают побеги до 20 см, оставляя "на корню" нижнюю безлистную бурую часть. Для сырья характерно наличие на листьях белой каймы и сосочковидных выростов; в этом отличие от плаунов *Lycopodium clavatum* L. и *L. annotinum* L.

Химический состав. Трава содержит от 0,4 до 1,1% алкалоидов. Основными являются алкалоиды селягин, аннотинин, ликоподин и псевдоселягин, присутствуют также смолистые вещества и флавоноиды. Содержание алкалоидов должно быть не менее 0,4%.

Применение. Водный настой травы баранца применяют для лечения больных хроническим алкоголизмом. Оказывает сильное рвотное действие. Ввиду ядовитости лечение проводят в стационаре по строгой схеме под наблюдением врача.

Плаун булавовидный (*Lycopodium clavatum*) и годичный (*L. annotinum*) содержат также алкалоиды (клаватин, аннотинин и др.). Однако они более известны как источники спор плауна — ликоподия (*Lycopodium*).

У плауна булавовидного листья расположены на стебле густой спиралью, они линейно-ланцетные, вытянутые в белый волосовидный кончик; плаун годичный отличается оттопыренными листьями. У плауна булавовидного на боковых восходящих ветвях на длинных ножках сидят по 2 (иногда по 3, 4) спороносных "колоска"; у плауна годичного спороносные колоски одиночные. Разрешается сбор спор и от плауна сплюснутого (*L. complanatum* L.), у которого ветви сплюснутые, чешуевидные прижатые листья и 3—4 колоска, сидящие на ножках.

Термопсис ланцетный— *Thermopsis lanceolata* R.

Семейство бобовые – *Fabaceae*.

Подземная часть состоит из вертикальных и горизонтальных корневищ с многочисленными узлами, от которых отходят придаточные корни, уходящие на глубину до 2 метров и более. Стебли высотой до 60 см, прямые, бороздчатые, в нижней части слегка древеснеющие, как правило, опушенные, внизу ветвистые; ветки прижаты к главной оси. Побеги густо облиственны тройчатыми короткочерешковыми листьями, листочки которых продолговатые или узколанцетовидные, снизу опушенные, длиной 2,5-8 см, шириной 0,5-1 см. При каждом тройчатом листе имеются 2 ланцетовидных прилистника. Цветки с желтым венчиком, типичного мотылькового типа, длиной до 3 см, собраны по 3 в мутовки, расположенные в пазухах мелких прицветных листьев, образуют негустую конечную кисть,



Рис.18. Термопсис ланцетный
1-верхняя часть растения,
2-корневище с корнями,
3-зрелые плоды

достигающую длины 20 см. Плоды — линейные, прямые или слегка дугообразные, 7-17 семенные, бобы, длиной 4-9 см, шириной около 1 см.

Семена почти почковидные, зеленовато-черные, длиной 3-5 мм, шириной 2,5-3,5 мм (рис.18). Распространен в степной и лесостепной зонах Западной и Восточной Сибири.

Лекарственное сырье.

Трава термопсиса ланцетного— Herba Thermopsis

Внешние признаки цельного сырья. Цельные или частично измельченные стебли с листьями и цветками. Стебли простые или ветвистые, бороздчатые, слабоопушенные, длиной до 30 см. Листья очередные, тройчатые на коротких черешках (4-7 мм), с продолговатыми или продолговато-ланцетными листочками длиной 30-60 мм, шириной 5-12 мм. Сверху почти голые, снизу покрытые прижатыми волосками. Прилистники ланцетовидные, почти вдвое короче дольки листа, опушены прижатыми волосками. Цветы собраны мутовками в негустую верхушечную кисть. Чашечка колокольчатая, пятизубчатая, с неравными по длине зубцами, опушена прижатыми волосками. Венчик могильковый, длиной 25-28 мм, верхний лепесток (флаг) с почти округлым отгибом, на верхушке с глубоким и узким вырезом; два боковых лепестка (крылья) лишь немного короче флага; нижние сросшиеся лепестки (лодочка) в 1,5-2 раза шире крыльев. Тычинок 10, все свободные; пестик 1 с длинным столбиком и шелковисто-опушенной завязью. Цвет стеблей и листьев серовато-зеленый, цветков — желтый. Запах слабый, своеобразный. Вкус не определяется.

Внешние признаки измельченного сырья. Кусочки стеблей, листьев и цветков различной формы, проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм. Цвет кусочков стеблей и листьев серовато-зеленый, цветков - желтый. Запах слабый, своеобразный. Вкус не определяется.

Порошок, проходящий сквозь сито с отверстиями размером 0,16 мм. Цвет серовато-зеленый. Запах слабый, своеобразный. Вкус не определяется.

Также применение нашли семена термопсиса ланцетного — *Semina Thermopsis lanceolatae*.

Микроскопия. При рассмотрении листа с поверхности видны многоугольные клетки верхнего эпидермиса (рис.19) со слабоизвилистыми стенками, нижнего - с более извилистыми. Местами, особенно на верхнем эпидермисе, стенки клеток имеют четковидные утолщения. Устьица овальные, окружены

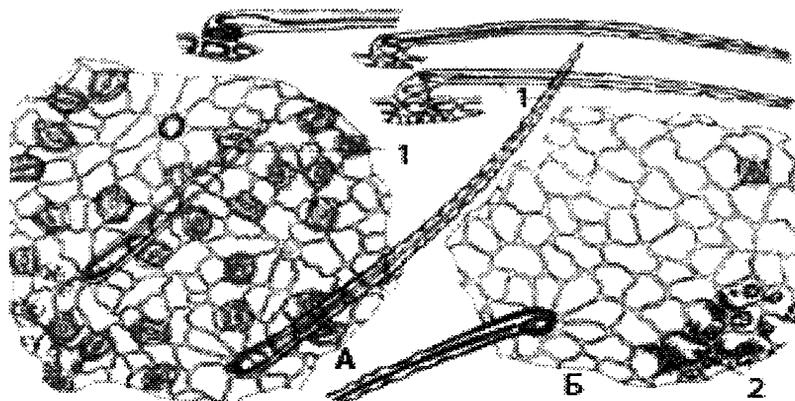


Рис.19. Микропрепарат листа термопсиса: А-эпидермис нижней стороны листа, Б-эпидермис верхней стороны листа; 1-волоски, 2-кристаллы фенологликозида

3-5 околоустьичными клетками (аномоцитный тип), погруженные, преобладают на нижней стороне листа. Волоски многочисленные, двухклеточные, состоят из короткой базальной клетки и длинной терминальной, прижатой к поверхности листа. У одних волосков терминальная клетка длинная, с толстой, снаружи крупнобугристой поверхностью, у других она несколько короче с тонкой оболочкой и гладкой поверхностью. Вокруг места прикрепления волоска клетки эпидермиса с почти прямыми стенками, расположены лучисто, образуя розетку. Если волосок отпал, то в центре розетки виден круглый валик. При просветлении листа раствором хлоралгидрата в клетках эпидермиса видны многочисленные сферокристаллы фенологликозида, легко растворимые в щелочи.

Химический состав. Травя термопсиса ланцетного содержит до 2,5% алкалоидов – производных хинолизидина, в том числе термопсин, гомотермопсин, N-метилцитизин, нахикарпин, анагирин и др. Термопсин и анагирин – изомеры; гомотермопсин является более гидрированным соединением, чем термопсин. Основным алкалоидом семян является цитизин. Качество сырья определяется по содержанию алкалоидов, которых в траве должно быть не менее 1,5% в пересчете на термопсин.

Применение. Травя термопсиса ланцетного является отечественным аналогом классических отхаркивающих средств – импортных корней ипекакуаны и сенегги. Применяют в виде водного настоя в соотношении 1:400 (поскольку травя ядовита). Термопсис усиливает секреторную активность желудка и не должен применяться при язвенной болезни желудка.

Семена собирают зрелыми и используют для получения алкалоида цитизина, который в виде препарата "Цититон" применяется для возбуждения дыхательного центра, а также входит в состав таблеток "Табекс", облегчающих отвыкание от курения.

Кубышка желтая — *Nuphar lutea* L., Sibth et Smith

Семейство кувшиииковых — *Nymphaeaceae*

Многолетнее водное растение семейства кувшиииковых.

Корневище ползучее, прикрепленное ко дну водоема многочисленными белыми шнуровидными корнями, цилиндрическое, часто с одним или несколькими боковыми ответвлениями, длиной 1-1,5 м (иногда до 3-4 м), толщиной до 13 см, снаружи желтовато-зеленое,

внутри белое, с темными, ромбовидно-округлыми рубцами на поверхности. На верхушке корневища прикреплены черешки

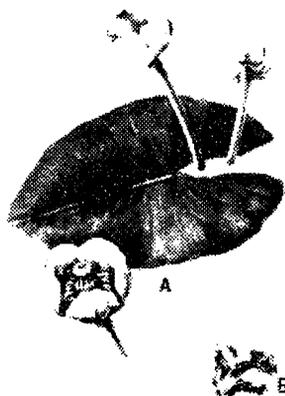


Рис.20. Кубышка желтая: А-цветки и листья, Б-корневища

листьев и цветоносы. Листья двух типов: плавающие — плотные, слегка кожистые, яйцевидно-эллиптические, шириной до 15-17 см, цельнокрайние, с глубокой выемкой при основании и подводные — нежные, тонкие, слегка складчатые. Цветки желтые, по одному на длинном шнуровидном цветоносе, слегка выступающие над поверхностью воды, почти шаровидные, диаметром до 4-5 см. Чашечка пятилистная, лепестки и тычинки многочисленные, пестик один, с сидячим 10-20 лучевым рыльцем (рис.20). Цветет с конца мая по август.

Вместе с кубышкой часто растут кувшинки, отличающиеся от кубышки более толстыми, короткими, снаружи черными корневищами, крупными белыми цветками, почти округлыми плавающими листьями, у которых края пластинки у выемки заостренные, соприкасающиеся.

Кубышка желтая распространена повсеместно, за исключением Крайнего Севера, Дальнего Востока.

Лекарственное сырье.

Корневища кубышки желтой— Rhizomata nupharis lutei

Внешние признаки сырья. Корневища, разрезанные продольно на тонкие, лентообразные куски или же изрезанные поперек на дискообразные куски. На поверхности корневища видны треугольно-округлые темные рубцы - следы отмерших листовых черешков, и более мелкие округлые, расположенные группами, рубцы - следы отмерших или отрезанных корней. Толщина кусков до 1 см. Цвет корневища с поверхности буровато-серый с темными, почти черными рубцами от листьев и корней, на разрезе и в изломе — серовато-кремовый или слегка желтоватый; запах слабый, вкус горьковатый.

Под лупой хорошо видны воздушные полости и разбросанные выступающие над поверхностью многочисленные проводящие пучки.

Микроскопия. На поперечном срезе (рис.21) видно, что в корневище преобладает паренхима. Снаружи корневища расположен толстостенный двурядный эпидермис, стенки клеток которого одревесневшие. Кора состоит из тонкостенных неодревесневших клеток, плотно прилегающих друг к другу или

с небольшими межклетниками. Центральная часть корневища состоит из рядов паренхимы, разделенных широкими воздушными полостями.

Среди паренхимы беспорядочно расположены проводящие пучки. В клетках паренхимы встречаются простые крахмальные зерна, округлые в очертании, с центральной трещиной. Проводящие пучки закрытые, коллатеральные, различных размеров и очертаний. Механические элементы в корневищах отсутствуют. Одревесневшими являются лишь сосуды и эпидермис.

Химический состав. Трава содержит 2—3% алкалоидов. Главным алкалоидом является пахикарпин (или D-спартеин) — жидкий алкалоид, имеющий вид почти бесцветной маслянистой жидкости; соли его — кристаллические вещества.

Пахикарпин сопровождается близкими по строению алкалоидами — пахикарпидином, софорамином, софокарпином и матрином. Последние два алкалоида более типичны для семян. Содержание пахикарпина в доброкачественном сырье — не менее 0,5%.

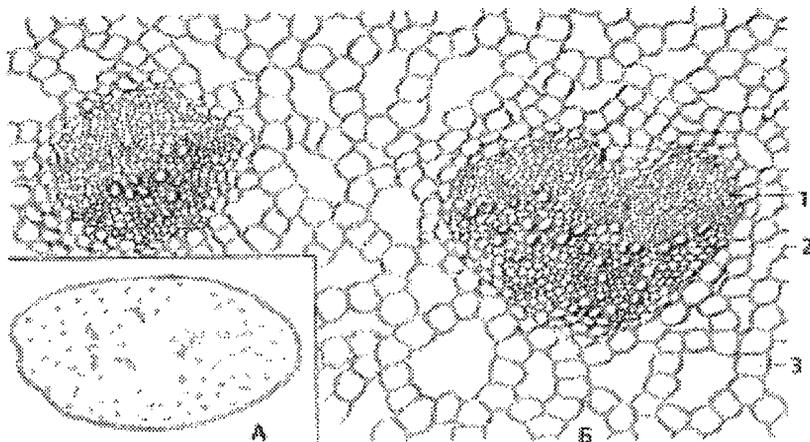


Рис.21. Микропрепарат корневищ кубышки. А-схема поперечного среза корневища, Б-часть поперечного среза корневища через проводящие пучки; 1-флоэма, 2-ксилема, 3-клетки азренхимы

Применение. Алкалоиды кубышки оказывают сильное протистостатическое и протистоцидное действие. Препарат «Лютенурин» (смесь гидрохлоридов алкалоидов) в форме линимента, суппозиторийев и таблеток применяют для лечения острых и хронических трихомонадных заболеваний, а также в качестве контрацептивного и противовоспалительного средства.

3. Лекарственные растения, содержащие алкалоиды, производные хинолина.

Цинхона пушистая — *Cinchona pubescens* Vahl (= *C. succirubra* Pavon)

Цинхона Леджера — *Cinchona Ledgeriana* Moens ex Trim.

Цинхона аптечная — *Cinchona officinalis* L.

Семейство мареновые — *Rubiaceae*

Цинхона пушистая — вечнозеленое густолиственное дерево высотой 10—25 м с прямым стволом, ветвящимся лишь с половины, покрытым снаружи серо-бураватой корой (цвет пробки). Листья супротивные, кожистые, блестящие, широкоэллиптические с красновато окрашенными жилками. Цветки с трубчатым венчиком розово-фиолетового цвета, ароматные, собраны в метельчатые соцветия. Дерево весьма декоративно и несколько напоминает сирень. Плод — сухая двугнездная коробочка.

Цинхона Леджера в 15-летнем возрасте достигает высоты 10 м. Листья эллиптические или линейно-ланцетные. Цветки желтоватые или белые. Цинхона аптечная — дерево более мелкое, метелки цветков у нее светло-карминно-красные (рис.22).

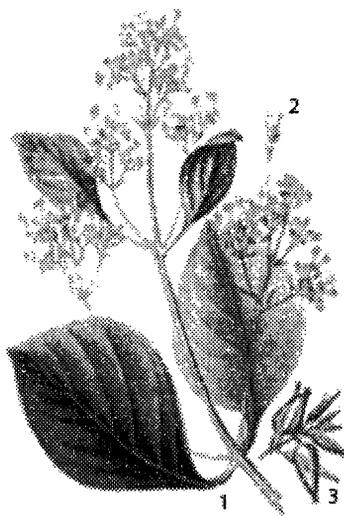


Рис.22. Цинхона красносочковая.
1-цветущая ветка, 2-цветок, 3-
плоды

Хинное дерево естественно произрастает только в Южной Америке: Перу, Боливии, Эквадоре, Венесуэле и Колумбии. Обитает во влажных лесах среди других деревьев и сплошных насаждений не образует.

Лечебные противомаларийные свойства отвара хинной коры выявлены индейцами. Этой индейской "красной водой" в 1638 г. была вылечена жена вице-короля Перу Анадел Чинчон (в честь ее дерево названо *Cinchona*). В Европе быстро оценили это средство, и кору стали вывозить из Перу. Деревья хищнически вырубали, и уже в середине XIX в. создалась опасность уничтожения деревьев, поскольку спрос на кору стал превышать возможности ее заготовки.

Появилась необходимость введения дерева в культуру, но на его родине не нашлось предприимчивых организаторов, а правительство Перу не хотело лишаться монополии на продажу хинной коры и не давало посевного материала в другие страны. Однако немецкий ботаник Хаскарл собрал семена и саженцы цинхоны и вывез их. Во второй раз партия семян была похищена в Перу английским купцом Ч. Леджером и доставлена на о. Ява. Потребовался многолетний труд для освоения этой культуры в Азии и для повышения алкалоидности деревьев путем селекции. В настоящее время плантации имеются в разных местах Юго-Восточной и Южной Азии, в Индии, Шри-Ланке и Африке.

Лекарственное сырье.

Кора хинного дерева — Cortex Chinae (Cortex Cinchonae)

Кору собирают от культивируемых и дикорастущих растений. На плантации на 6—7-й годы проводят прореживание, выкорчевывая часть растений с корнем, и снимают с них кору. Прореживание затем проводят ежегодно; все 25-летние растения выкорчевывают полностью, и плантацию ликвидируют. Кору обычно сушат на воздухе. Снаружи кора покрыта темно-бурой пробкой, внутренняя поверхность коры гладкая, красно-бурая, излом грубоволокнистый, вкус очень горький, запаха нет.

Для идентификации хинной коры используется реакция Грахе: грубый порошок коры помещают в сухую пробирку и нагревают на пламени горелки; продуктом являются малиновые пары, а затем малиновые капельки дегтя, оседающие на холодных частях пробирки. Кора других деревьев при сухой перегонке образует бурые пары и бурый деготь.

Химический состав. В коре стволов, ветвей и корней содержится до 30 алкалоидов. Их число, процентное содержание суммы (5—15%) и отдельных алкалоидов колеблются в широких пределах в зависимости не только от вида растений, но и от возраста и условий произрастания. Важнейшими алкалоидами являются хинин, хинидин, цинхонин и цинхонидин. Кроме них, известны гидрохинин, гидрохинидин, купреин, эпихинин, эхинидин и др.

Хинин и хинидин, а также цинхонин и цинхонидин попарно являются стереоизомерами. Все они двухкислотные основания, содержат два третичных N-атома (в кольцах хинолина и хинолизидина) и одну вторичную гидроксильную группу (у C₉). Хинин и хинидин содержат по одной метоксильной группе (у C₆), чем отличаются от пары цинхонин—цинхонидин.

Кроме алкалоидов, в коре содержатся хинная и хинно-дубильная кислоты и гликозид хиновин, агликон которого — хинная кислота — тритерпеновое соединение из группы амирина. Горький вкус сырья обуславливается как алкалоидами, так и хиновином.

Применение. Для производства галеновых препаратов и изготовления аптечных отваров ранее применяли кору *Cinchona officinalis*, сравнительно небогатую алкалоидами, но богатую хинно-дубильными веществами. Галеновые препараты использовали как желудочные средства, возбуждающие аппетит.

Для производства хинина и хинидина более выгодна кора *Cinchona Ledgeriana*, сумма алкалоидов в которой может достигать (в селекционных сортах) 15% при очень малом содержании в ней цинхонина, который затрудняет выделение

хинина. Получают хинина сульфат, хинина гидрохлорид и хинина дигидрохлорид.

Соли хинина являются плазмодийными ядами и широко используются при лечении малярии. Хинидин применяют в качестве противоаритмического средства при тахикардии и мерцательной аритмии.

Мордовник обыкновенный — *Echinops ritro* L.

Мордовник шароголовый — *Echinops sphaerocephalus* L.

Семейство астровые *Asteraceae* (*Compositae*)

Многолетние травянистые растения с толстым стержневым корнем. Стебель в верхней части ветвистый, белопаутиново-войлочный. Листья очередные, продолговатые, перистораздельные, лопасти их колючепильчатые; у мордовника обыкновенного сверху они голые, снизу белопаутиново-войлочные, у мордовника шароголового и сверху и снизу шероховато-железистоопушенные, клейкие. Цветки (точнее, соцветия корзинки, состоящие из единственного цветка) собраны в крупную шаровидную головку. Общей обертки нет. Частные оберточки состоят из 2 рядов листочков; у мордовника обыкновенного внутренние листочки синеватые, а у шароголового светло-голубые. Все цветки трубчатые, чашечка в виде хохолка, венчик у мордовника обыкновенного синий, а у шароголового — белый. Плоды — семянки, развивающиеся внутри оберточки.

Мордовники произрастают в степных районах Украины, на Северном Кавказе, в Центральной и Западной Сибири.

Лекарственное сырье.

Плоды мордовника — *Fructus Echinopsis*.

Плоды собирают путем обмолота зрелых головок. Семянки удлиненно-обратнояцевидные длиной 7—9 мм, в верхней части шириной около 2 мм, опушенные коричневыми прижатыми волосками. Количество незрелых плодов не должно превышать 10%.

Химический состав. Основным алкалоидом является эхинопсин, которого в сырье должно быть не менее 1%. Эхинопсин образуется из первичного алкалоида в процессе его

выделения из плодов (присущего живому растению). Кроме алкалоидов, в плодах мордовника содержится 26—28% жирного масла.

Применение. Мордовник использовался для производства эхинопсина нитрата, который, подобно стрихнину, является общетонизирующим средством, повышающим рефлекторную возбудимость спинного мозга, а также тонизирующим скелетную мускулатуру. Список А.

4. Лекарственные растения, содержащие алкалоиды, производные изохинолина.

Василисник малый — *Thalictrum minus* L.

Василисник вонючий — *Thalictrum foetidum* L.

Семейство лютиковые - *Ranunculaceae*.

Оба вида василисника — многолетние травянистые растения с горизонтальным корневищем и многочисленными тонкими длинными корнями. Листья очередные, трижды-, четырехждынепарноперистораздельные, в очертании широкотреугольные. Цветки мелкие с желтовато-зеленым простым околоцветником в метельчатом раскидистом соцветии; многочисленные тычинки на длинных поникающих нитях, превышающих околоцветник. Плоды — многоорешки.

Василисник малый — растение высотой до 150 см. Листья стеблеобъемлющие, голые. Запах отсутствует.

Василисник вонючий высотой до 60 см; листья сизо-зеленые, часто почти фиолетовые, на длинных черешках. Все растение покрыто отстоящими волосками и мелкими железками, имеет неприятный запах.

Василисник малый широко распространен по всей лесной и лесостепной зонам, обитая на лугах и опушках лесов. Василисник вонючий встречается в горных системах Западной и Восточной Сибири, Дальнего Востока, Центральной Азии, Казахстана и Кавказа.

Лекарственное сырье.

Трава василисника малогого — *Herba Thalictri minoris*

Трава василисника вонючего — *Herba Thalictri foetidi*

Трава, собранная в период цветения, цельная (длиной 15–20 см) или изрезанная на кусочки (длиной до 6 см) с бутонами и цветками.

Химический состав. Оба растения во всех своих частях содержат алкалоиды, состав которых разнообразен и зависит от района произрастания и фазы вегетации. Для василисника малогого описано до 60 алкалоидов. Содержание суммы алкалоидов варьирует в пределах 0,3—1,3%.

В надземных частях василисника малогого из Центральной Азии в сумме алкалоидов содержится преимущественно бисбензилизохинолиновый алкалоид тальмин, в то время как сырье северокавказского происхождения — таликберин и протоберберининовый алкалоид канадин (тетрагидроберберин). В надземных частях василисника вонючего основным алкалоидом является апорфинбензилизохинолиновый алкалоид фетидин и апорфиновый алкалоид магнофлорин (таликтрин).

Кроме алкалоидов, в обоих видах василисника содержатся тритерпеновые гликозиды (около 1%): фетозид (производное олеанина) и циклофетозид (производное циклоартана) — в василиснике вонючем, таликозид (производное циклоартана), — в василиснике малом. Содержание этих гликозидов достигает 1%. В траве василисника вонючего содержатся также флавоноиды, кумарины, следы эфирного масла.

Содержание суммы алкалоидов нормируется не менее 0,3 % (василисник малый) и 0,4 % (василисник вонючий).

Применение. Настойку из травы василисника вонючего применяли для лечения гипертонии, стенокардии и нарушении кровообращения. Трава василисника малогого входит в состав сбора для приготовления микстуры по прописи М. Н. Здренко. Алкалоиды василисников обладают цитотоксической и противоопухолевой активностью. Этими свойствами обладают и тритерпеновые гликозиды, содержащиеся в траве василисника вонючего.

Маклейя мелкоплодная — *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde

Маклейя сердцевидная — *M. cordata* (Willd.) R. Br.

Семейство маковые — *Papaveraceae*

Оба вида — растения высотой до 2,5—3 м, содержащие оранжево-желтый млечный сок. Листья сердцевидной формы, 5—7-раздельные, очередные, черешковые, нижние длиной до 25 см, верхние значительно короче. Цветки с простым чашечковидным околоцветником (морфологически это чашечка), который при распускании цветков опадает. У маклейи сердцевидной 25—30 тычинок, у маклейи мелкоплодной 8—12. Плод - коробочка, округлая с одним семенем у маклейи мелкоплодной; ланцетная, с 2—6 семенами у маклейи сердцевидной (рис.23). Родина — Япония и Китай. В России культивируется в Краснодарском крае.



Рис.23. Маклейя

Лекарственное сырье.

Трава маклейи — *Herba Macleayae*

Трава, собранная в фазе бутонизации и цветения.

Химический состав. Все растение богато алкалоидами: в надземной части их до 1,2%, в корнях и корневищах — до 4%. Содержатся алкалоиды: протопин, криптопин, аллокриптопин, хелеритрин и сангвинарин. Основными алкалоидами в траве являются хелеритрин и сангвинарин (до 0,8%), в подземных органах — аллокриптопин и протопин (свыше 3%). Содержание алкалоидов сангвинарина и хелеритрина нормируется не менее 0,5%.

Применение. Из травы получают комплексный препарат сангвиритрин (смесь бисульфатов сангвинарина и хелеритрина),

область применения которого очень широкая. Препарат используют в виде таблеток по 0,005 при детских церебральных параличах, миопатиях, спастических парезах лицевого нерва, при прогрессирующей мышечной дистрофии и т.д. Сангвиритрином лечат длительно не заживающие раны и язвы (1% линимент сангвиритрина). Водно-спиртовой раствор (0,2%) применяют при лечении наружного отита, пародонтоза и других заболеваний.

Стефания голая - *Stephania glabra* (Roxb.) Miers
 (*Stephania rotunda* Lour.)

Семейство луносемянниковые — Menispermaceae

Двудомная многолетняя лиана. Корневая система представлена почти круглым клубнем с отходящими от него в нижней части мочковатыми корнями. Масса одного клубня на родине может достигать 20 кг. Стебель лазящий, с возрастом у основания древеснеет. Листья крупные, округлые, заостренные на верхушке, голые; листовая пластинка 15—20 см. Цветки зеленовато-желтые в зонтиковидных повисающих соцветиях. Мужские цветки состоят из шести свободных чашелистиков и трех обратнойцевидных мясистых лепестков; женские цветки имеют 3 чашелистика и 3 лепестка. Плод — красная шаровидная костянка с сочным околоплодником (рис.24).

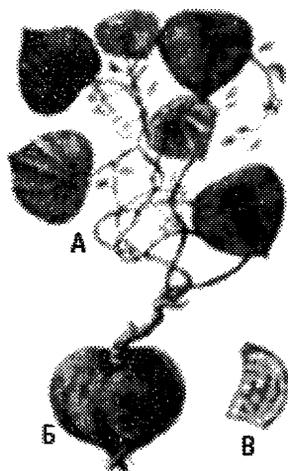


Рис.24. Внешний вид стефании голой. А-цветущее растение, Б-клубень, В-сырье

Произрастает в тропиках и субтропиках Индии, поднимаясь от предгорий Гималаев до 1800—2000 м над уровнем моря. Встречается также в тропических и субтропических областях Бирмы, Вьетнама, Южного Китая, Японии. Культура стефании

голой была освоена Кобулетским хозяйством Грузии. Разработанная агротехника обеспечивает высокую продуктивность клубней и травы, которая также нашла использование.

Лекарственное сырье.

Клубни с корнями стефании голой — *Tubera cum radicibus Stephaniae glabrae*

Копку клубней и снятие верхушек побегов с листьями в культуре производят в начале ноября, когда обеспечивается наибольший урожай товарной массы и наивысшее содержание алкалоидов. Сырье сушат при температуре 60—80 °С. При более высокой температуре содержание алкалоидов резко уменьшается.

Химический состав. Стефания голая — одно из самых высокоалкалоидных растений земного шара. В ее клубнях содержится до 6—8% алкалоидов. В состав суммы входят алкалоиды гиндарин, ротундин, стефарин, циклеанин и др. В клубнях индийского происхождения основным алкалоидом является гиндарин (30%). В условиях культуры в Кобулет (Грузия) алкалоида стефарина в клубнях не было обнаружено, зато содержание циклеанина достигало 10%. Алкалоиды (в основном циклеанин) накапливаются также в надземных органах (до 10%). Гиндарин — производное тетрагидропротоберберина, ротундин — бензилизохинолина, стефарин — проапорфина, циклеанин — бисбензилизохинолина.

Применение. Из стефании голой вырабатывают два препарата — гиндарина гидрохлорид и стефаглабрина сульфат. Гиндарина гидрохлорид обладает седативным, легким снотворным и гипотензивным действием; выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, по 0,05 г. Стефаглабрина сульфат выпускают в ампулах (0,25% раствор), применяют в качестве антихолинэстеразного средства при миастениях, миопатии и остаточных явлениях полиомиелита. Список Б. Во вьетнамской и китайской народной медицине настой корней и стеблей стефании используют при истощении и ослаблении

организма, вызванных каким-либо длительным заболеванием, при малярии и как средство при укусах змей.

Унгерния Виктора — *Ungernia victoris* Vved. ex Artjushenko и Унгерния Северцева — *Ungernia sewerzowii* (Regel) B. Fedtsch.

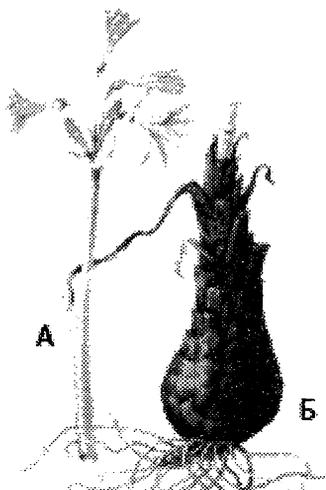


Рис.25. Внешний вид унгернии Виктора. А-цветущее растение, Б-луковица

Плод — трехлопастная вздутая коробочка 2—3 см в диаметре (рис.25). Листья образуются только весной, к июню они засыхают, цветет растение в августе, плоды созревают в сентябре.

Растет в Центральной Азии, встречается только по южным склонам Гиссарского хребта (районы Узбекистана, Таджикистана) на высоте от 800 до 2700 м над уровнем моря на мягких глинистых склонах в сухостепном поясе гор.

Унгерния Северцева — такие же крупные луковицы, удлинненно-продолговатые, пленчатые чешуи обычно угольно-черные. Листья длиной 20—25 см, по оси слегка скрученные. Стебель до 40 см высотой. Зонтик 7—12-цветковый, цветки кирпично-красные. Основные районы произрастания — юго-

Семейство амариллисовые — Amaryllidaceae

Унгерния Виктора — крупные яйцевидные луковицы до 7—12 см в диаметре с бурыми пленчатыми чешуями, вытянутыми в длинную шейку. От донца отходят многочисленные сочные придаточные корни до 25 см длины. Листья двурядные, их 7—10, сочные, линейные, длиной 20—25 см. Стебель до 20 см высотой; соцветие зонтиковидное, состоит из 4—7 воронковидных желтовато-розовых с внутренней стороны цветков, имеющих снаружи розово-пурпурную

западные отроги Таласского Алатау, Чаткальский хребет, каменистые и щебнистые склоны в степном поясе гор.

Лекарственное сырье.

Листья унгернии Виктора — *Folia Ungerniae victoris*

Листья унгернии Северцева — *Folia Ungerniae sewerzowii*

Листья собирают в период их максимального развития — в середине апреля. Сразу после сбора их разрезают на куски длиной 2—3 см и быстро высушивают. После сушки они должны сохранять зеленовато-желтый цвет.

Химический состав. Луковицы и листья обоих видов унгернии содержат до 0,5% алкалоидов. Основными алкалоидами являются галантамин и ликорин.

В унгернии Виктора в основном содержится *галантамин (около 0,15%), сопровождающийся здесь ликорином, панкратином, тацеттином и другими алкалоидами.* В унгернии Северцева главным алкалоидом является ликорин (до 0,8%), а галантамин и остальные — в значительно меньшем количестве. Содержание галантамина должно быть не менее 0,05%.

Применение. Листья унгернии Виктора являются сырьем для получения бромгидрата галантамина для лечения миастений, миопатий, параличей, после полиомиелита, а также при атонии кишечника и мочевого пузыря. Производное галантамина апохлорин применяют при лечении разных стадий гипертонической болезни.

Листья унгернии Северцева служат сырьем для получения ликорина гидрохлорида. Выпускают таблетки, содержащие по 0,0002 алкалоида; назначают при острых и хронических бронхитах как отхаркивающее средство. Производное ликорина — дигидроликорин — оказался ценным антиаритмическим средством.

Ипекакуана — *Cephaelis ipecacuanha* (Brot.) Tussac.

Семейство мареновые — *Rubiaceae*.

Вечнозеленый полукустарничек высотой 20—40 см с гнилым ползучим корневищем. Стебли при основании одревесневшие, в верхней части травянистые, с 3—6 парами листьев. Листья с прилистниками, супротивные, короткочерешковые, продолговатые, заостренные, длиной 6—8 см, опушенные. Соцветие верхушечное, головчатое. Цветки мелкие, с белым воронковидным пятилепестным венчиком. Плод — черно-фиолетовая костянка.

Родина — Бразилия и Восточная Боливия, тропические сырые, тенистые леса, где ипекакуана растет большими зарослями. Успешно культивируется в Южной Америке, Индии, Индонезии и других тропических странах. В теплицах может расти при температуре не ниже 20—25°C и высокой влажности воздуха.

Лекарственное сырье.

Корни ипекакуаны (рвотный корень) — *Radices Ipecacuanhae*

Корни, отделенные от корневищ. Они прямые, чаще червеобразные, извитые, серо-бурые с кольцевыми перетяжками и утолщениями коры в виде четок. Кора беловатая, хрупкая и легко отстает от древесины, представляющей собой желтоватый твердый стержень. Алкалоиды локализируются в коровой паренхиме, поэтому качество сырья определяется в первую очередь толщиной коры — чем она толще, тем ценнее сырье. Вкус коры горьковатый, запах затхлый.

Химический состав. В корнях накапливается до 3% алкалоидов. Основные алкалоиды — эметин (до 70% суммы алкалоидов) и цефалеин.

Применение. Корень ипекакуаны в малых дозах применяется в качестве отхаркивающего средства (обычно в форме настоя 1:400), в больших дозах — в качестве рвотного средства. Из корня ипекакуаны вырабатывают также эметина гидрохлорид, специфически действующий на возбудителя амёбной дизентерии и других простейших.

Мачок желтый — *Glaucium flavum* Crantz.

Семейство маковых - Papaveraceae

Двулетнее травянистое растение высотой до 50 см, одиночными верхушечными крупными (2—5 см в диаметре) цветками; бутоны поникшие, лепестков 4, блестящих, желтых, лимонно-желтых, реже оранжевых. Плод — стручковидная коробочка длиной 15—25 см, открывающаяся от верхушки к основанию (рис.26). Все части растения содержат млечный сок.

Растет вдоль побережья Черного моря, в Крыму и на Кавказе. Растение введено в культуру на Северном Кавказе и на юге Казахстана.



Рис.26. Мачок желтый

Лекарственное растительное сырье.

Трава мачка желтого — Herba Glaucii flavi

Внешние признаки сырья. Смесь цельных и частично измельченных листьев и облиственных ветвистых стеблей с бутонами, цветками и незрелыми плодами. Розеточные и нижние стеблевые листья лировидные, выямчато-перисторассеченные, сегменты треугольные до яйцевидных, неправильно острозубчатые, обычно серовато-зеленые или желтовато-зеленые, опушенные с обеих сторон, до 30 см длины и до 10 см ширины. Верхние стеблевые листья сидячие, лопатные, в общем очертании широко-овальные или удлинненно-яйцевидные, около 4 см длины и 2 см ширины, зеленые, голые или по жилкам опушенные редкими щетинистыми волосками. Стебли голые, слабо ребристые, около 30 см длины, светло-зеленые или желтовато-зеленые с очередными сидячими листьями или без них. Бутоны яйцевидно-продолговатые с заостренными верхушками и

редкими щетинистыми волосками, зеленовато-бурые, до 3 см длины и до 1 см ширины. Цветки правильные, до 3 см в диаметре, чашелистиков два, при раскрытии цветка обычно опадающие. Венчик четырехлепестный, лепестки желтые, реже оранжевые. Плод — цилиндрическая коробочка. Запах слабый, специфический.

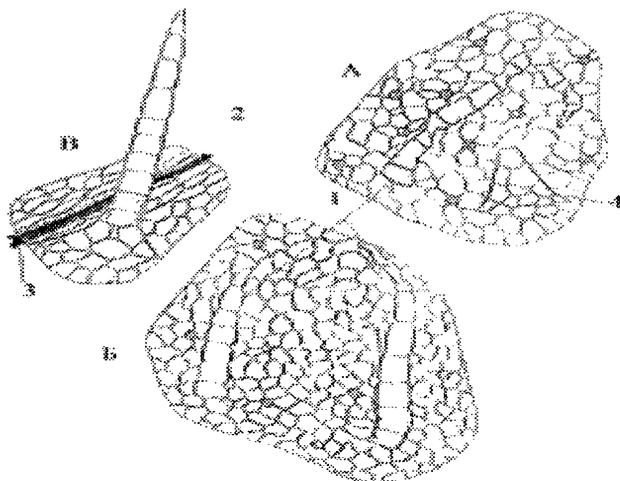


Рис.27. Микропрепарат листа мачка желтого: А-эпидермис верхней стороны листа, Б-эпидермис нижней стороны листа, В-эпидермис над жилкой; 1-простой многоклеточный волосок, 2-щетинистый волосок, 3-млечники, 4-многорядное основание волоска

Микроскопия. При рассмотрении листа с поверхности (рис.27) видны клетки верхнего эпидермиса с прямыми, нижнего — слегка извилистыми стенками. Устьица мелкие, немного погруженные, с 3-5 околоустьичными клетками, встречаются на обеих сторонах листа. Волоски многочисленные, простые, гладкие, многоклеточные, иногда с многорядным основанием.

Клетки эпидермиса стебля многоугольные, слегка вытянутые. Устьица редкие, погружены в ткань мезофилла, ориентированы вдоль стебля.

По жилкам листа, на чашелистиках и изредка на стебле встречаются щетинистые волоски; они толстостенные,

прямостоячие, с многорядным расширенным многоклеточным основанием.

Химический состав. В надземной части растения содержится более 15 алкалоидов; главным из них является глауцин, относящийся к группе тетрагидроизохинолиновых алкалоидов.

Применение. Трава является сырьем для получения глауцина гидрохлорида, оказывающего противокашлевое действие. По силе и продолжительности противокашлевого эффекта глауцин активнее кодеина, причем он не вызывает привыкания. Выпускается в виде таблеток. Список Б.

Барбарис обыкновенный — *Berberis vulgaris* L.

*Семейство барбарисовых —
Berberidaceae.*

Барбарис обыкновенный — кустарник.

Побеги многочисленные, прямостоячие, ветвистые, высотой 1,5-3 м. Кора старых стеблей серая, растрескивающаяся; на молодых стеблях она бороздчатая, желто-бурая или желтовато-серая. Побеги несут многочисленные, крепкие, трех- или пятираздельные, реже простые, колючки длиной до 3 см.

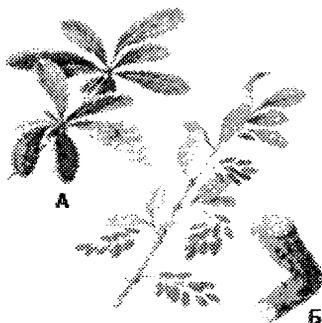


Рис. 28. Внешний вид барбариса обыкновенного. А-ветви с цветками и плодами, Б-сырье

Листья длиной 3-6 см, шириной 2-3 см, обратнойцевидные, продолговато-обратнойцевидные, эллиптические или округлые, слегка кожистые, с ясно выраженной сетью жилок, по краям реснитчато-мелкопильчатые. Соцветия — поникающие кисти длиной 3-6 см. Цветки желтые. Плод сочный, продолговатый, ягодовидный, длиной 9-12 мм, от пурпурного до темно-красного цвета, иногда со слабым сизоватым налетом. Семена продолговатые, темно-коричневые, несколько сплюснутые (рис.28).

Подземные органы барбариса обыкновенного состоят из толстого основания стебля, тонких горизонтальных корневищ,

мощного главного корня и боковых корней. Основная масса боковых корней располагается на глубине 10-30 см. На корневищах имеются многочисленные почки, благодаря чему растение обладает хорошо выраженной способностью к вегетативному размножению. В естественных условиях после удаления надземных побегов или после их обмерзания барбарис обыкновенный даёт обильную поросль. Иногда наблюдаются случаи вегетативного размножения посредством укоренения надземных побегов.

Барбарис обыкновенный распространён в южных областях России.

Лекарственное растительное сырьё.

Корни барбариса обыкновенного— *Radices Berberidis vulgaris*

Внешние признаки сырья. Куски деревянистых корней длиной от 2 до 20 см, расщепленные вдоль, толщиной до 6 см, почти цилиндрические прямые или изогнутые, часто разветвленные, продольно морщинистые; излом грубоволокнистый. Цвет корней снаружи серовато-бурый или бурый, на изломе лимонно-желтый. Запах слабый, своеобразный. Вкус горьковатый.

Дробленое сырьё. Кусочки корней различной формы, проходящие сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм.

Применяются также листья барбариса обыкновенного.

Микроскопия. При рассмотрении поперечного среза корня (рис.29) под микроскопом отчетливо видны узкая кора и широкая древесина. Покровная ткань представлена многорядной серо-бурой пробкой. Клетки паренхимы коры несколько вытянуты в тангентальном направлении. Участки паренхимы коры чередуются с тангентальными рядами облитерированных элементов луба. Сердцевинные лучи поронковидно расширяются в коре. Среди клеток паренхимы коры встречаются одиночно или группами по 2-4 лубяные

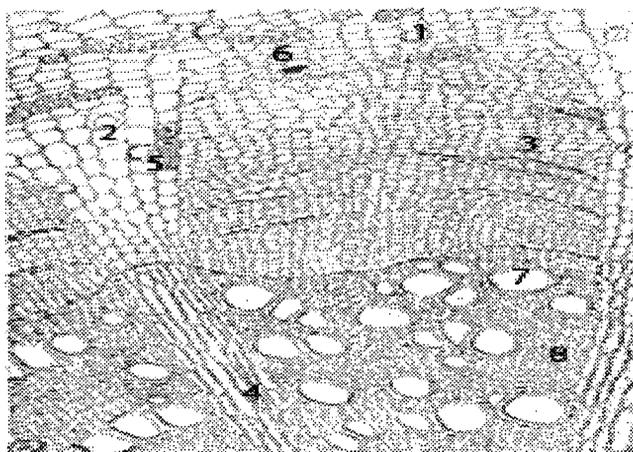


Рис.29. Микроскопия корня барбариса. Часть поперечного среза корня: 1-паренхима, 2-сердцевинные лучи, 3-тяжи облитерированных элементов луба, 4-лубяные волокна, 5-каменистые клетки, 6-кристаллы оксалата кальция, 7-сосуды, 5-либриформ

волокна с толстой желтой, одревесневшей оболочкой и узкой полостью. В сердцевинных лучах и вблизи их встречаются одиночно или группами каменные клетки. На поперечном срезе они овальные или четырёхугольные, с толстой одревесневшей оболочкой желтого цвета, пронизанной многочисленными порами. В клетках сердцевинных лучей встречаются одиночные призматические кристаллы оксалата кальция. Камбий хорошо выражен. Граница древесины волнистая. Древесина кольцесосудистого типа; все ее элементы, включая и клетки сердцевинных лучей, одревесневшие. Годичные слои хорошо заметны, их границы также волнистые.

Химический состав. Содержит алкалоиды протоберберинового группы. По своему происхождению они близки к бензилизохинолиновым алкалоидам. Основным алкалоидом в барбарисе является берберин; кроме него, — пальмитин, ятроризин (ятрорицин), колумбанин. Берберин встречается в растениях в двух формах: 1) аммонийной — такое строение имеют соли берберина (группа ОН замещается кислотным остатком); 2) карбинольной, соответствующей

строению свободного алкалоида (именно эта форма была впервые выделена).

Пальмитин имеет все 4 метоксильные группы, ятроризин — 3, но гидроксильную при С-2. Кроме производных протоберберина, в барбарисе содержатся некоторые алкалоиды бисбензилизохинолиновой группы, оксиакантин и бербамин.

Применение. Корни служат сырьем для получения берберина сульфата, широко используемого при хроническом гастрите, холецистите, желчнокаменной болезни в качестве желчегонного средства. Берберина сульфат хранят по списку Б.

Из листьев готовят настойку, которая применяется при гипотонии матки в послеродовом периоде, понижает артериальное давление, увеличивает амплитуду сердечных сокращений, стимулирует желчеотделение.

Чистотел большой - *Chelidonium majus* L.

Семейство маковых- Papaveraceae

Чистотел большой - многолетнее травянистое растение. Корень стержневой, ветвистый, снаружи красно-бурый, внутри желтый. Стебли высотой до 1 м, прямостоячие, вверху ветвистые, голые или снизу и по узлам волосистые. Прикорневые и нижние стеблевые листья черешковые, верхние сидячие, очередные. Листья глубоко перистораздельные 3-5 парами долей, тонкие, сверху зеленые, снизу сизые. Доли листьев округлые, неравномерно городчатые; верхняя доля более крупная, обычно трехлопастная. Цветки с четырьмя ярко-желтыми лепестками, правильные, на длинных (5-10 см) цветоносах собранные по 3-8 в простые зонтики. Плод - стручковидная одногнездная

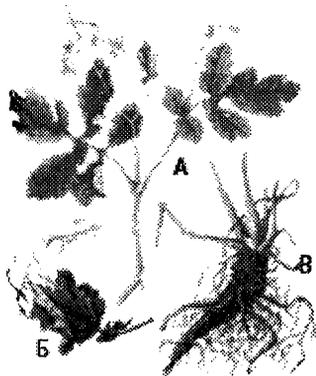


Рис.30. Внешний вид чистотела обыкновенного. А - цветущее растение, Б - корневая система, В - сырье

коробочка, открывающаяся двумя створками (рис.30). Все части растения содержат оранжево-желтый млечный сок.

В южных районах цветет со второй половине апреля, в северных — в мае. Плоды созревают в июне-июле. После скашивания в фазу цветения наблюдается вторичное цветение в июле-августе. В годы с обильными осадками во второй половине лета и без скашивания наблюдается вторичное цветение. Размножается семенами. Растет по всей Европейской части РФ, на Кавказе, в Сибири (кроме Арктики), на Дальнем Востоке. Более обильно встречается на юге лесной и на севере степной зоны.

Лекарственное растительное сырье.

Трава чистотела — Herba Hyoscyami

Внешние признаки цельного сырья. Цельные или частично измельченные олиственные стебли с цветками и плодами разной степени развития, кусочки стеблей, листья, цветки и плоды. Стебли слегка ребристые, иногда ветвистые, в междоузлиях полые, слабоопушенные, длиной до 50 см. Листья очередные, черешковые, в очертании широкоэллиптические, пластинки непарно перисторассеченные с 3-4 парами городчато-лопастных сегментов. Бутоны обратнойцевидные с двумя опушенными чашелистиками, опадающими при распускании цветка. Цветков по 6-8 в пазушных зонтиковидных соцветиях на цветоносах, удлинняющихся в период плодоношения. Венчик из 4 обратнойцевидных лепестков, тычинок много. Плод - продолговатая стручковидная, двустворчатая коробочка. Семена многочисленные, мелкие, яйцевидные с ямчатой поверхностью (под лупой), с мясистым белым придатком.

Внешние признаки измельченного сырья. Кусочков листьев, стеблей, цветков и плодов различной формы, проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм. Цвет серовато-зеленый, с желтыми вкраплениями. Запах своеобразный. Вкус не определяется.

Микроскопия. При рассмотрении листа с поверхности (рис.31) видны клетки эпидермиса с извилистыми стенками. Устьица только на нижней стороне листа с 4-7

околоустьичными клетками (аномоцитный тип). На нижней стороне листа по жилкам встречаются редкие, длинные простые волоски с тонкими стенками, часто оборванные, состоящие из 7-20 клеток, иногда перекрученные или с отдельными

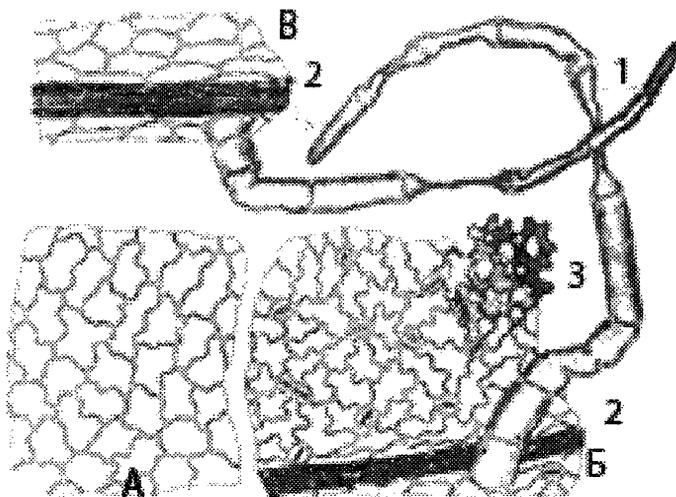


Рис.31. Микропрепарат листа чистотела: А-эпидермис верхней стороны листа, Б-эпидермиснижней стороны листа; 1-волоски, 2-млечники, 3-губчатая ткань

спавшимися члениками. На верхушках городчатых зубцов при схождении жилок расположена гидатода с сосочковидным эпидермисом и 2-5 крупными водяными устьицами. Клетки губчатой паренхимы с крупными межклетниками (аэренхима). Жилки сопровождаются млечными трубками с темно-бурым зернистым содержимым (после кипячения в щелочи).

Химический состав. Во всех частях растения содержатся алкалоиды, количество которых в траве может достигать 2% (не менее 0,2% в пересчете на хелидонин), а в корнях — до 4%. Состав алкалоидов очень сложен и по своей структуре они относятся к разным подгруппам изохинолиновых производных: алкалоиды протоберберинового (берберин, коптисин и др.), протопиновые (протопин, аллокриптопин),

бензофенантридиновые (хелидонин, хелеритрин, сангвинарин и др.).

Применение. Наружное противовоспалительное средство. Препарат чистотела применяют для прижигания бородавок и кондилом, папилломатозе гортани и начальных формах красной волчанки. Настой травы пьют при заболеваниях печени и желчного пузыря как желчегонное и бактерицидное лекарство. Она же используется для ванн как антиаллергическое средство. В эксперименте препараты чистотела вызывают задержку роста злокачественных опухолей и оказывают фунгистатическое и бактериостатическое действие на микобактерии туберкулеза.

5. Лекарственные растения, содержащие алкалоиды, производные индола.

Спорынья — *Claviceps purpurea* Tulane

Семейство *Clavicipitaceae*, класс сумчатых грибов *Ascomycetes*

Спорынья (рис.32) паразитирует на злаках, преимущественно на ржи. Цикл развития включает три стадии: склероциальную, сумчатую и конидиальную. Стадия I — образование склероция — покоящейся стадии гриба. Склероции опадают со зрелых колосьев ржи или оказываются на земле с зерном. Они хорошо переносят морозы и на следующий год после всходов ржи начинают сами прорастать.

Стадия II — на прорастающем склероции появляются красные или темно-розовые булавовидные плодовые тела, состоящие из тонких ножек и шаровидных головок, усаженных многочисленными мелкими коническими выступами ("бородавочками"). Эта стадия по существу — сам производящий организм — гриб *Claviceps purpurea*. Бородавочки на головке являются выходами перитециев — яйцевидных полостей, образующихся в периферической части головки. В перитециях вырастают многочисленные аскоспоровые сумки булавовидной формы, в каждой из которых развивается по 8 нитевидных аскоспор. К моменту цветения ржи плодовые тела гриба полностью созревают, при этом из

слизисторазбухающих перитециев выдавливаются споровые сумки, которые воздухом разносятся по цветущей ржи.

Стадия III начинается с попадания аскоспор на перистые рыльца цветков ржи и их прорастания. Из сплетения гиф на



Рис.32. Спорынья. А-колосок ржи со склероциями спорыньи, Б-сырье

завязи цветка образуется грибница, по мере развития которой начинается бесполое размножение гриба. Заключается оно в

отшнуровывании на концах гиф многочисленных мелких эллиптических клеток — конидиоспор.

Одновременно грибницей вырабатывается клейкая жидкость, содержащая сахаристые вещества, называемая "медвяной росой". Капли последней стекают по пораженному колосу, унося с собой конидиоспоры. Сладкая жидкость привлекает насекомых, которые, перелетая на другие колосья, разносят конидиоспоры, способствуя тем самым новому (повторному) заражению ржи.

Конидиоспоры, попав на здоровые цветки ржи, также прорастают, образуя на завязях грибницу.

Конидиоспоры, попав на здоровые цветки ржи, также прорастают, образуя на завязях грибницу.

Постепенно грибницы (образовавшиеся как из аскоспор, так и из конидиоспор), разрастаясь, разрушают завязь, и в конечном счете на месте и вместо зерна развивается белое продолговатое плотное грибное тело — молодой склероций. К моменту созревания ржи созревают и склероции, гифы уплотняются, наружный слой склероция при этом пигментируется, окрашиваясь в темно-фиолетовый цвет. При сильном поражении ржи на отдельных колосьях может быть до 3—4 склероция. Далее при уборке хлеба склероции самопроизвольно

оппадают на землю или при обмолоте попадают в товарное или семенное зерно.

Лекарственное сырье.

*Рожки спорыньи эрготаминового штамма – *Cornia secalis cornuti stamm ergotamini**

Внешние признаки сырья. Рожки продолговатые, почти трёхгранные, несколько изогнутые, суживающиеся к обоим концам, обычно с тремя продольными бороздками. Длина 5-30 мм, ширина 3-5 мм, цвет снаружи черно- или коричнево-фиолетовый, иногда сероватый, со стирающимся налётом. Рожки ломкие, излом ровный, беловатый, по периферии с узкой буровато-фиолетовой каймой (рис.32). Запах слабый, своеобразный.

Спорынья очень нестойка при хранении. Недосушенная или хранящаяся в сыром помещении быстро портится; жирное масло, содержащееся в ней, прогоркает, развивается неприятный запах триметиламина. Часто спорынья подвергается порче амбарными вредителями (клещи и др.). Алкалоиды при этом разрушаются. Предельная влажность сырья 8 %.

В связи с улучшением агротехники спорынья почти исчезла с полей, поэтому ее стали искусственно разводить в специальных хозяйствах. Для этого колосья ржи в начале ее выколашивания заражают с помощью специальных приспособлений водной суспензией конидиоспор, выращиваемых на искусственных средах. Искусственное разведение позволяет выращивать склероции с повышенным количеством и определенным составом эргоалкалоидов (эрготаминовые и эргометриновые штаммы). Одновременно проводят работы по получению алкалоидов спорыньи при ее сапротрофной культуре. При подборке определенных питательных сред, температурного и аэрационного режима можно выращивать большие массы грибницы спорыньи для последующего извлечения из нее алкалоидов.

Микроскопия. На поперечном срезе (рис.33) видна буровато-фиолетовая кайма по краю и светлая однородная

мелкоклеточная структура основной части склероция. Темная кайма (пигментированная часть склероция) состоит из двух слоев: наружного, местами сгущающегося слоя из нескольких

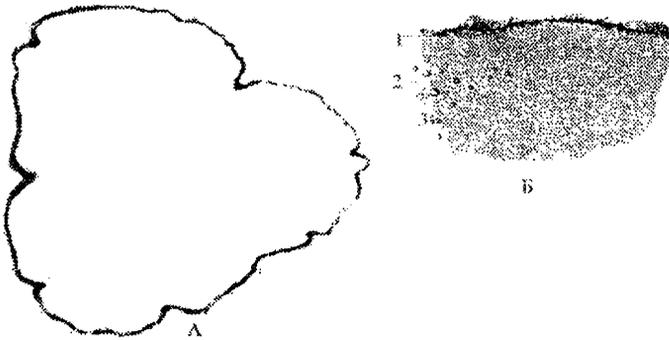


Рис.33. Микропрепарат спорыньи. А-схема поперечного среза: 1- пигментный слой, 2-гифы, 3-капли жирного масла

рядов гифов с буроватыми стенками, и внутреннего, образующего сплошное кольцо и состоящего из нескольких рядов сильно сдавленных гифов с толстыми оболочками буровато-фиолетового цвета. Остальная часть склероция состоит из узких переплетенных гифов, имеющих в разрезе округлую, многоугольную или овальную форму; оболочки гиф тонкие, бесцветные. В препарате видны капли жирного масла. При обработке среза раствором хлор-цинк-йода стенки гиф окрашиваются в светло-желтый цвет (грибная целлюлоза).

Химический состав.

В спорынье содержится 7 пар стереоизомерных индольных алкалоидов — причем каждому левовращающему и физиологически высокоактивному алкалоиду соответствует его правовращающий (слабоактивный) стереоизомер. Левовращающие физиологически активные изомеры являются производными лизергиновой кислоты, а малоактивные правовращающие изомеры — изолизергиновой кислоты (табл.2).

Таблица. 2.

Основные группы эргоалкалоидов спорыньи

Группа	Левовращающий стереоизомер	Правовращающий стереоизомер
Эрготамин	Эрготамин Эргозин	Эрготаминин Эргозинин
Эргостин	Эргостин	Эргостинин
Эрготоксин	Эргокрестин Эргокриптин Эргокорнин	Эргокрестинин Эргокриптинин Эргокорнинин
Эргометрин	Эргометрин	Эргометринин

Лизергиновая кислота образовалась из гетероциклической аминокислоты триптофана (α -амино-*l*-индолпропионовая кислота) в результате метилирования, декарбоксилирования и циклизации образуют соединения, называемые клавинами, которые далее трансформируются в лизергиновые кислоты. Клавины и лизергиновые кислоты можно рассматривать как циклическую систему, образованную циклами индола (циклы А и В) и гидрированного хинолина (циклы С и D). В этой структуре просматривается и нафталиновая система (циклы А и С).

Во всех эргоалкалоидах, кроме эргометрина, лизергиновая кислота связана с пептидами разного состава. Что касается эргометрина, иначе называемого эргобазином, то он представляет собой соединение лизергиновой кислоты с аминпропанолом.

Содержание эргоалкалоидов в спорынье варьирует в широких пределах, в основном в зависимости от района культуры ржи.

Применение. Спорынья применяется в акушерско-гинекологической практике для усиления сокращений матки и остановки маточных кровотечений. Препараты — жидкий экстракт, новогаленовый препарат "Эрготал" (сумма фосфатов

алкалоидов) и соли отдельных алкалоидов: эргометрина малеат и эрготамина тартрат.

Алкалоиды спорыньи оказывают влияние не только на мускулатуру матки. Они обладают седативным и гипотензивным свойствами, проявляют адренолитическое действие и применяются при неврозе, спазмах сосудов и других заболеваниях. Это послужило для создания комплексных препаратов. Спорынья и ее препараты ядовиты. Список Б.

Ранее отравления спорыньей были типичными не только для дореволюционной России, но и для зарубежных стран с низкой агротехнической культурой. Попадая при размоле зерна в муку, спорынья вызывала отравления (эрготизм) вследствие необратимого сужения капилляров.

Пассифлора инкарнатная (страстоцвет инкарнатный, кавалерская звезда) — *Passiflora incarnata* L.

Семейство страстоцветные
— *Passifloraceae*.



Рис.34. Пассифлора инкарнатная

Тропическая лиана. Под землей развиваются горизонтальные корневища длиной несколько метров и толщиной 3—15 мм, из его спящих почек развиваются все новые и новые надземные облиственные и подземные побеги. Стебель лазящий длиной до 9 м, травянистый. Листья на длинных черешках, длиной и шириной 6—18 см, глубоко трех—

пятираздельные, по краю мелкопильчатые. Цветки пятичленные на длинных цветоносах, очень красивые, с двойным околоцветником, 7—9 см в поперечнике. Чашелистики ланцетовидные, кожистые, на верхушке с шиповатым выростом. Венчик из свободных лепестков и "короны" из 2 колец нитевидных бахромок, и те и другие фиолетового цвета. Плод — съедобная ягода зеленовато-желтого цвета, опадающая при созревании (рис.34).

Родина — тропическая Бразилия, субтропические районы Северной Америки, а также Бермудские острова. Интродуцирована на Черноморском побережье Кавказа и Кобулету, где заложены и промышленные площади.

Лекарственное сырье.

Трава пассифлоры инкарнатной — *Herba Passiflorae incarnatae*

Сырье заготавливают уже в первый год закладки насаждений (отрезками корневищ). С возрастом продуктивность насаждений возрастает. В течение лета производят 3 сбора: первый — когда наиболее крупные побеги достигнут 50—60 см, второй — в фазу бутонизации (наиболее развитые стебли), третий — в период массового цветения (всю надземную массу). Первый ограниченный сбор способствует увеличению числа боковых побегов.

Сырье представляет собой смесь изломанных травянистых стеблей, цельных и битых листьев, незначительного количества цветков, утративших фиолетовый цвет, и незрелых плодов. Запах слабый, вкус горьковатый.

Химический состав. Трава содержит около 0,05% алкалоидов гармана, гармина и гаркола. Присутствуют также флавоноиды, кумарины, хиноны.

Применение. Применяется жидкий экстракт, являющийся седативным средством при лечении неврастении, бессонницы, хронического алкоголизма, климактерических расстройств. Курсы по 20—30 дней строго по назначению врача.

Осока парвская — *Carex brevicollis* DC

Семейство осоковые — *Cyperaceae*.

Многолетнее травянистое растение высотой 35—45 см, образующее густодернистые корневища. Стебли сплюснuto-трехгранные, у основания одеты бурыми расщепленными на волокна влагалищами. Листья длиной 50—60 см, шириной около 5 мм с 2 выступающими жилками и желобком посередине, по краю внутрь завернутые, с сизоватым оттенком. В колосках мужские цветки булавовидные с 3 тычинками, женские — яйцевидные, окруженные кроющим листочком —

"мешочком", перепончатым, наверху с ржавым носиком. Плод небольшой орех.

Произрастает в лесах Закавказья и на Украине в междуречье между Днепром и Днестром. При сборе нельзя путать с рогозницей обычно вместе осокой волосистой (*Carex pilosa* Scop.), имеющей длинные (до 1 м) тонкие корневища, малиновые початки и листья без сизоватого оттенка. Осока парвская введена в культуру.

Лекарственное сырье.

Трава осоки парвской — *Herba Caricis brevicollis*

Использовались надземные части. В основном это весенние листья с небольшим количеством отмирающих генеративных побегов.

Химический состав. В листьях содержится 0,5% алкалоидов, являющихся производными β-карболина. Основным из них является бревиколлин, выделенный отечественными учеными в 1957 г.

Применение. Из листьев получали алкалоид бревиколлин в виде гидрохлорида. Подобно препаратам спорыньи бревиколлин вызывает повышение тонуса и усиливает сокращение матки. Применяется для стимулирования родовой деятельности и при маточных кровотечениях (после аборта и в послеродовом периоде). Список Б.

Раувольфия змеинная — *Rauwolfia serpentina* Benth.

Семейство кутровые — *Apocynaceae*

Многолетний вечнозеленый кустарник высотой до 1 м с длинным извитым стержневым ветвистым корнем, уходящим на глубину до 2—3 м. Стеблей несколько; широколанцетные листья расположены мутовками по 3—4. Цветки мелкие, темно-розовые, иногда белые, собраны в зонтиковидные соцветия. Плоды красные, состоят из 2 костянок, сросшихся до середины (рис.35).

Произрастает на Индостанском и Индокитайском полуостровах, в Шри-Ланке и Индонезии на опушках влажных тропических лесов. В Индии введена в культуру, интродуцирована в Закавказье.

Лекарственное сырье.

Корни раувольфии змеиной — *Radices Rauwolfiae serpentinae*

На индийских плантациях корни собирают на 3-4-м году. У дикорастущих растений заготавливать возможно более развитые корни. Их режут на куски и высушивают. Они покрыты бурой пробкой, продольно-морщинистые; кора неширокая, желтоватая древесина занимает 3/4 диаметра корня, излом ровный. Запах неприятный, вкус горький.

Химический состав. Корневища и корни содержат более 25 индольных алкалоидов, образовавшихся в результате конденсации триптофана и иридоида. Наиболее ценный из них резерпин, доля которого в сумме алкалоидов составляет около 10 % (сумма алкалоидов в сырье 1—2%). Далее по важности следуют аймалин, ресциннамин, дезерпидин, серпентин. Среди алкалоидов раувольфии различают алкалоиды типа иохимбана, серпентина, аймалина и др.

Алкалоиды типа серпентина имеют дегидрированное кольцо С и кислородный мостик в кольце Е. В алкалоидах типа аймалина кольцо Е отсутствует.

В качестве источников резерпина используют также раувольфию рвотную (*R. vomitoria* Afz.) — дерево или кустарник, произрастающий в тропической Африке от западного побережья до Мозамбика, сырье которой импортируется в СНГ, и раувольфию четырехлистную (раувольфию седоватую) (*R. tetraphylla* L. = *R. canescens* L.), широко распространенную в Южной Америке, Индии, Австралии.



Рис.35. Раувольфия змеиная. А-верхняя часть растения, Б-корень, В-цветок

Применение. Находят применение алкалоиды: резерпин, аймалин и некоторые суммарные препараты алкалоидов (например, раунатин). Раунатин и резерпин относятся к средствам, успокаивающим центральную нервную систему; назначают как гипотензивные при гипертонии и как снотворные при психических заболеваниях (психоневрозы). Аймалин в отличие от резерпина не обладает транквилизирующим действием и мало влияет на артериальное давление при гипертонической болезни. Наиболее важным свойством аймалина является способность понижать возбудимость сердечной мышцы. Благодаря нормализующему влиянию аймалин нашел применение в медицине в качестве эффективного антиаритмического действия.

Чилибуха — *Strychnos nux vomica* L.

Семейство логаниевые — *Loganiaceae*

Листопадное невысокое дерево с супротивными эллиптическими листьями. Цветки мелкие, зеленоватые пятичленные, с трубчатым венчиком, собраны полусонтиками в пазухах листьев. Плод ягодообразный, шаровидный, ярко-оранжево-красный, крупный, похож на небольшой померанец. Кожура твердая, межплодник в виде бесцветной студенистой мякоти, в которой находится 2—6 семян.

Ареал от Индии до Северной Австралии; встречается во Вьетнаме, на Цейлоне; в Африке испытывается в культуре.

Лекарственное сырье

Семена чилибухи (рвотный орех) — *Semina Strychni (Nux vomica)*

Зрелые семена, извлеченные из плодов, диаметром 1,5—2,5 см, толщиной 4—5 мм, дисковидной формы, желтовато-серого цвета; поверхность шелковисто-блестящая, покрыта многочисленными прижатыми волосками, из центра радиально расходящимися. В центре небольшой округлый рубчик, от которого тянется валик, из сходящихся волосков к краю семени, где выпячивается корешок зародыша в виде сосочка. Семена очень твердые, роговидные (рис.36).

Химический состав. Семена чилибухи содержат 2—3% суммы алкалоидов, состоящей почти из равных частей стрихнина и бруцина; остальные известные 4 алкалоида составляют не более 0,1% и значения не имеют.

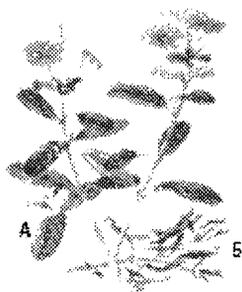


Рис.36. Чилибуха. А-цветущая ветвь, Б-плод, В-семя

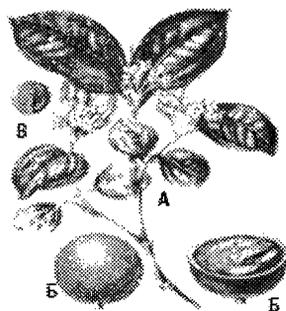


Рис.37. Катарантус розовый. А-цветущее растение, Б-сырье

Образование стрихнина осуществляется также через конденсацию индола с одним из иридоидов, причем циклизация идет по иной схеме, чем у иохимбановых алкалоидов.

Применение. В медицине применяют галеновые препараты и стрихнина нитрат. Список А. Препараты чилибухи прописывают как стимулирующие средства, возбуждающие центральную нервную систему.

Катарантус розовый — *Catharanthus roseus* (L.) G.Donf.

Семейство кутровые — *Аросунасеае*

В условиях тропиков это многолетний вечнозеленый полукустарник высотой 30—60 см. В субтропиках и южных областях России — однолетняя культура. Стебель голый или опушенный. Листья короткочерешковые, продолговатые, блестящие, супротивные, темно-зеленые, с хорошо выраженным жилкованием, длиной до 10 см. Цветки правильные, собранные по 2—4. Венчик с пятью широко отогнутыми лепестками; по их окраске различают несколько форм: малиново-розовую, розовую, белую и белую с розовым пятном в основании венчика. Плод — серповидная темно-коричневая листовка

шиной до 5 см (рис.37). Родина катарангуса — о. Ява, в Анжарии культивируется в промышленных масштабах.

Лекарственное сырье.

Трава катарангуса розового — *Herba Catharanthi rosei*

Используется надземная часть растения (без грубых стеблей), собранная в период массового плодоношения.

Химический состав. Из листьев катарангуса выделено свыше 60 алкалоидов, в числе которых как индолные мономерные, так и димерные основания (индол-индолиновой структуры). Из мономерных оснований наиболее ценными являются катарантин и виндолин, а из димерных — винкалейкобластин (винбластин) и лейкокристин (винкристин), образованный катарантином и виндолином. Содержание этих алкалоидов в листьях очень невелико: винкалейкобластин около 0,005%, лейкокристина 0,001%.

Применение. Из травы вырабатывают препарат розевин, представляющий собой сульфат алкалоида винбластин и винкристина. Розевин (винбластин) является цитостатическим средством, обладающим противоопухолевой активностью. Применяют внутривенно чаще всего при лимфогранулематозе и гематосаркомах. Винкристин используют в комплексном лечении острого лейкоза (в том числе и у детей), нейробластомы, рака молочной железы и других опухолей. Оба препарата относятся к списку А и применяются под контролем врача.

По механизму действия на клеточном уровне винбластин и винкристин относятся к митотическим ядам. Они останавливают размножение клеток, воздействуют на структуру, обеспечивающую расхождение хромосом. Другое воздействие алкалоидов проявляется в индуцировании изменений свойств клеточной поверхности. Следует также отметить, что ни один из мономерных компонентов не обладает ни противоопухолевой, ни антимиотической активностью. Сказанное относится и к другим димерным алкалоидам катарангуса.

6. Лекарственные растения, содержащие алкалоиды, производные хинозалина.

Гармала обыкновенная (могильник, адраспан) — *Peganum harmala* L.

Семейство парнолистниковые — Zygophyllaceae.

Многолетнее, многостебельное травянистое растение с сильным специфическим запахом высотой 40—50 (70) см. Корень многоглавый, мощный, глубоко проникающий в почву. Стебли ветвистые, извилистые, голые, густолиственные. Листья сидячие, очередные, длиной 4—5 см, рассеченные на три обычно повторно рассеченных сегмента, дольки которых линейные, мясистые. Цветки многочисленные, сидят по 1—3 на верхушках стеблей и ветвей. Чашечка до основания рассечена на 5 линейных чашелистиков, остающихся при плоде. Венчик из 5 желтовато-белых лепестков. Тычинок 12—15. Плод — сухая трехгнездная коробочка до 1 см в поперечнике, содержащая до 100 мелких темно-коричневых трехгранноклиновидных семян.

Растение широко распространено в Центральной Азии и Южном Казахстане, а также на Кавказе. Произрастает на глинистых и супесчаных почвах в равнинных полупустынях, поднимается в горы; встречается у жилья как сорняк, на пастбищах, среди посевов.

Лекарственное сырье.

Трава гармалы обыкновенной — Herba Pegani harmalae

Траву заготавливают ранней весной во время бутонизации без одревесневших нижних частей, не повреждая корней. У отдельных крупных растений количество стеблей может достигнуть 100. Сушка — быстрая воздушно-тенева. Запах и вкус не проверяются: растение ядовито!

Химический состав. Трава содержит 1,5—3% алкалоидов, из которых 60% составляют пеганин (вазицин) и вазицинон.

Корни и семена гармалы также богаты алкалоидами (2-6%), но в них основными являются гарминовые алкалоиды — гармин и гармалин.

Применение. Из травы гармалы вырабатывают алкалоид пеганин в виде гидрохлорида, который в форме таблеток и

инъекционных растворов применяют в качестве антихолинэстеразного средства при миопатии и миастении, а также в качестве слабительного средства при запорах и атонии кишечника разного происхождения. Гармалиновые алкалоиды, содержащиеся в семенах, рекомендованы при лечении последствий эпидемического энцефалита, дрожательного паралича и болезни Паркинсона.

7. Лекарственные растения, содержащие алкалоиды, производные хинозалина.

Чай китайский — *Thea sinensis* L. = *Camellia sinensis* (L.) O. Ktze.

Семейство чайные — Theaceae.

В условиях естественного произрастания виды чая могут достигать размера невысоких деревьев или крупных кустарников. На промышленных плантациях чайному кусту не дают вырасти выше 1 м — его систематически подрезают, придавая ему полушаровидную форму. Систематическая обрезка способствует обилию ветвей и, следовательно, увеличению количества листьев. Листья у чая кожистые, эллиптические, зубчатые. Цветки правильные, белые, душистые, сидят по 1—3 в пазухах листьев. Плод трехгнездная коробочка с 3 крупными шаровидными семенами.

Лекарственное сырье.

Листья чая — Folia Theae

Производство чая. Сбор листа начинают в апреле и кончают обычно в ноябре. Для этой цели руками или с помощью чаеуборочных машин (худшие сорта чая) ощипываются молодые побеги (флеши) с первыми 2—3-листьями; 4-й лист с пазушной почкой остается на ветке, и из почки развивается новый побег.

Свежесобранный чайный лист весьма далек по виду и вкусу от готового листа. Вкус у него горький, запах слабый, «травянистый», остающийся таким после высушивания в обычных условиях. Для получения основного сорта чая — так называемого черного — флеши на чайных фабриках проходят сложную обработку. Флеши прежде всего завяливают.

Передвигаясь на конвейерной ленте в потоке теплого воздуха (40–45°C), листья становятся мягкими и эластичными, пригодными для последующей обработки. Вместе с тем в листьях начинают развиваться окислительные и другие процессы, формирующие его специфический вкус и запах.

Следующая стадия — скручивание листа. Оно проводится в роллерах — специальных машинах, представляющих собой вертикальные полые цилиндры. Во время скручивания клетки листьев раздавливаются, воздух получает более свободный доступ к содержащемуся в них соку; в более тесный контакт с клеточным содержимым вступают и заключенные в оболочках клеток окислительные ферменты — пероксидазы и полифенолоксидазы. Скручивание производится 3—4 раза по 45 мин каждый раз с последующей сортировкой. Самые нежные части побега — почки и первый лист — скручиваются быстрее других и отрываются. Поэтому их отсеивают, чтобы они не стали слишком перетертыми и испорченными. Остаток вновь направляется в роллеры, после чего скрученная фракция опять отделяется, а остаток снова направляется в роллеры и еще 1—2 раза проходит аналогичную обработку.

Скрученные листья далее подвергаются ферментации. Последняя проводится в течение 3—5 ч в специальном помещении при комнатной температуре и хорошей вентиляции с притоком очень влажного воздуха (до 98%). Под влиянием окислительных ферментов из галловой кислоты образуются водорастворимые пигменты буро-красного цвета, а при окислении катехинов — медно-красные. Вкус чая в значительной мере зависит от соотношения окисленных и неокисленных дубильных веществ. При избытке неокисленных веществ чай становится терпким и горьковатым. Под влиянием полифенолоксидазы часть катехинов и других фракций дубильных веществ окисляется до хинонов, которые сами действуют как активные окислители, способствуя образованию в чае душистых веществ. Окисляя, например, аминокислоты (лейцин, фенилаланин и др.), они образуют альдегиды с запахом розы и других цветков; получившийся фурфурол формирует

медовый запах. Спирт гексенол и альдегид гексиналь, присутствующие в зеленых листьях, переходят в новые вещества, обладающие запахом апельсина и лимона. При ферментации происходят и другие процессы, влияющие на формирование аромата, вкуса и других свойств чая.

Предпоследний этап производства чая — сушка. Очень важно вовремя прервать протекающие при ферментации биохимические процессы и закрепить достигнутые желаемые качества чая. Сушку проводят в токе горячего воздуха в сушилках специальной конструкции.

Высушенная чайная масса не однородна по величине и качеству отдельных чаинок, поэтому завершающей стадией является ее рассортирование на разные фракции и их купажирование (смешивание) по строгим рецептам с целью получения установленных сортов чая. Для высших сортов отбираются фракции, содержащие самые нежные верхушечные участки побегов. Купажирование проводится во вращающихся барабанах.

Из высевок и крошки путем прессования получают черный плиточный чай. При производстве зеленого чая ферменты инативируются нагреванием. Следовательно, все фенольные соединения остаются в нативном состоянии.

Химический состав. Листья чайного куста содержат 1,5—3,5% кофеина, следы теофиллина, 20—24% дубильных веществ ("чайный танин"), флавоноиды, следы эфирного масла и витамины С, В₁, В₂, никотиновую и пантотеновую кислоты.

Применение. Крепко настоенный чай — средство, тонизирующее и возбуждающее сердечную деятельность и дыхание. В необходимых случаях чай (настой) — первое по доступности и универсальности противоядие при отравлениях. Листья и побеги от обрезков кустов, крупные листья, частично чайные отсевы — сырье для добывания кофеина. Однако основное количество кофеина теперь получают синтетически. Кофеин действует на центральную нервную систему и сердечную мышцу возбуждающе.

Историческая справка. Родина чайного куста — Юго-Западный Китай и соседние районы Бирмы и Вьетнама. Родина чая-напитка — китайская провинция Юньнань. Здесь чай известен с незапамятных времен. В середине IV в. китайцы ввели чайный куст в культуру. В зависимости от местного названия сорта чая они содержат слог "ча", что означает "молодой листок". "Чай" — русское слово, которое впервые к нам пришло как монгольское "цай". Его заимствовали у нас болгары, сербы, чехи и некоторые другие европейские народы.

Первыми завезли чай в свою страну португальцы в 1517 г., затем голландцы (1610), но прочнее всего он обосновался в Англии (с 1664 г.). В настоящее время из зарубежных стран больше всего чая производит Индия, за ней следуют Шри-Ланка, Пакистан, Вьетнам, Иран, Турция.

В России историю чая можно начать с 1567 г., когда его в Китае пили гостившие там два казацких атамана. Однако до Москвы, до царского двора чай дошел в 1638 г. На черноморском побережье Грузии чай нашел себе в Европе новую родину. Но на это потребовалось несколько десятилетий упорного труда чаеводов-энтузиастов. В конце XIX в. на средства русской фирмы К.С. Попова была организована специальная экспедиция при участии профессора фармакогнозии В.А. Тихомирова, посетившая Китай, Японию, Индию, Цейлон и Яву. Одновременно бывшее Удельное ведомство снарядило другую экспедицию с участием профессора ботаники А.Н. Краснова. Обе экспедиции привезли много семян и саженцев, которые были высажены в Чакви в 1896 г.; в Батуми К.С. Попов построил первую чайную фабрику. В настоящее время, кроме Грузии, значительные чайные плантации находятся в Краснодарском крае и Азербайджане. В Махарадзе (Грузия) находятся Научно-исследовательский институт чая и субтропических культур и Институт чайной промышленности.

Кофейные деревья: аравийское — *Coffea arabica* L., либерийское — *Coffea liberica* W.Bull ex Hierp., конголезское (мощное) — *Coffea conephora* Pierre ex Frunper и некоторые другие виды *Coffea*.

Семейство мареновые — *Rubiaceae*.

Вечнозеленые кустарники или небольшие деревья высотой до 8-10 м; ствол с зеленовато-серой корой. Ветви длинные, гибкие, раскидистые или поникающие. Листья цельные, цельнокрайние, слегка волнистые, супротивные, длиной 5-20 см и шириной 1,5—5 см, на коротких черешках. Цветки белые, душистые, по 3-7 в пазухах листьев, правильные, пятичленные, спайнолепестные. Цветет и плодоносит весь год. Плод — ягода, почти шаровидная или овальная, темно-красная, двусеменная, диаметром 1 — 1,5 см.

В диком состоянии кофе аравийское обитает в Эфиопии, в речных долинах, на высоте 1600—2000 м над уровнем моря. Возделывается во многих тропических странах. Вид *C. arabica* составляет 90 % насаждений кофе. Реже культивируется *C. liberica*. Растения не выносят жару тропиков ниже высоты 1200—1500 м над уровнем моря, поэтому в нижних зонах его заменяет теплоустойчивый *C. conephora*.

Осадков в зоне возделывания должно быть не менее 1300 мм в год; при недостатке осадков применяют искусственное орошение.

Хотя родина кофейного дерева — Африка, но наиболее обширные плантации имеются на Кубе, в Южной Америке, особенно в Бразилии. Меньшие площади заняты под кофе в Юго-Восточной Азии и Африке. Кофе занимает в мировом масштабе большие площади, чем чай.

Лекарственное сырье.

Семена кофе — *Semina Coffeae*

Собранный урожай зрелых ягод подвергается сухой или мокрой обработке. При сухой обработке ягоды высушивают на солнце и затем околоплодник удаляют машинами. При мокром способе свежие ягоды пропускают через специальные машины,

и водой мякоть смывается. Семена светло-серые, твердые, овальной формы, плосковыпуклые, на плоской стороне глубокая бороздка, покрыты тонкой "серебристой" или "пергаментной" оболочкой, которая при обработке стирается и остатки ее задерживаются только в бороздке. Эта оболочка, вынутая из бороздки, состоит из очень тонкой паренхимы, в которой залегают многочисленные каменные клетки длинновытянутой формы, искривленные, с косыми порами, одревесневшие. Эндосперм состоит из паренхимных клеток с толстыми четковидными стенками и крупными порами. В клетках имеются алейроновые зерна и немного жирного масла; крахмал отсутствует. При проверке порошка кофе на идентичность и отсутствие примесей руководствуются проверкой наличия характерных клеток эндосперма и каменных клеток и отсутствие посторонних элементов.

Химический состав. Семена кофе содержат кофеин, количество которого колеблется в зависимости от сорта от 0,65 до 2,7%. В большей своей части кофеин связан с хлорогеновой кислотой, представляющей собой эфир кофейной и хинной кислот. Кроме кофеина, в семенах имеются дубильные вещества (около 10%), сахара (около 8%), пентозаны (6—7%), жирное масло и другие вещества.

Применение. Кофе используют как стимулирующее средство при умственной усталости, от головной боли и как средство первичной доврачебной помощи при отравлениях. Следует помнить, что в 1—2 чашках кофе содержится 100—300 мг кофеина.

8. Лекарственные растения, содержащие стероидные алкалоиды

Паслен дольчатый — *Solanum laciniatum* Ait.

Семейство пасленовые — *Solanaceae*

Многолетнее травянистое растение, достигающее на родине высоты 2,5 м, в условиях однолетней культуры — 1 м. Стебель на высоте 40—60 см вильчато-ветвистый. Ветви с фиолетовой пигментацией в узлах. Нижние листья черешковые, до 35 см длины, непарноперисторассеченные; верхние уменьшаются и

упрощаются до тройчаторассеченных; самые верхние листья мелкие, цельные, ланцетовидные. Все листья голые, сверху более темно-зеленые, чем снизу. Цветы крупные, собраны в густые короткие цимойдные соцветия из 3—17 цветков. Чашечка зеленая, 5-листная, венчик темно-фиолетовый, колесовидный. Плод — сочная ягода длиной до 3 см. Все растение ядовито!

Растение субтропического климата, родина — Австралия и Новая Зеландия. В России культивируется как однолетняя культура в Краснодарском крае. Урожай снимают (косят траву) дважды в течение лета.

Лекарственное сырье.

Трава паслена дольчатого — Herba Solani laciniati

Собирают траву в фазе массового цветения. Это относится как к первой, так и ко второй уборке урожая. В этот период листья составляют 57—63% общей массы сырья. Уборку ведут косилками, которые одновременно со скашиванием измельчают траву. На юге Казахстана повсеместно применяется естественная солнечная сушка измельченной травы на бетонированных или асфальтированных токах.

Химический состав. Содержит два гликозида — соласонин и в меньшей мере соламаргин, имеющие в качестве агликона соласодин. Углеводная часть соласонина состоит из рамнозы, галактозы и глюкозы, а у соламаргина — из двух молекул рамнозы и глюкозы.

Содержание соласодина в различных органах паслена дольчатого неодинаково. Большая часть его находится в незрелых плодах (до 3%) и листьях (до 2%), меньшая — в стеблях и корнях (до 0,3%). В листьях основное накопление соласодина происходит в фазе цветения; его содержание снижается при понижении температуры воздуха. Так, в дневные часы его больше, чем в вечерние и ночные. Наиболее высокий выход соласодина из сырья наблюдается в условиях Южного Казахстана.

Применение. Из травы выделяется соласодин, используемый для получения прогестерона — важного

продукта в синтезе кортизона. Соласодин является не только сырьем для получения прогестерона. В народной медицине используется при остром ревматизме, артритах, эндокардитах и ожогах.

Стероидные алкалоиды пасленовых проявляют противогрибковую и цитостатическую активность. Некоторые из них, например томатин из листьев и цветков томата, действуют как репелленты на некоторых насекомых, в частности на колорадского жука.

Мак снотворный — *Papaver somniferum* L.

Семейство маковые — *Papaveraceae*.

Однолетнее мощное травянистое растение высотой до 100—150 см, богатое млечным соком (рис.38). Стебель прямостоячий, густолиственный, сизовато-зеленый, в верхней части обычно ветвистый. Листья очередные, сизые, голые или снизу по жилкам с редкими волосками. Прикорневые листья длиной до 30 см, собраны в розетку, короткочерешковые, эллиптические, крупнопильчатые или надрезанно-лопастные с острозубчатым краем. Стеблевые листья длиной от 20 до 10 см, широкоэллиптические или широкояйцевидные, волнистые, острозубчатые, стеблеобъемлющие.

Цветков от 1 до 10; они крупные, располагаются на верхушке стебля и его разветвлениях; цветоносы длинные, толстые. Бутоны до раскрытия цветков поникшие, голые; у опийных сортов — сизовато-зеленые, продолговато-эллиптические, на верхушке вдавленные, их длина 3—4,5 см; у масличных сортов они более мелкие (2—2,5 см длины), в нижней части красно-фиолетовые или полностью зеленые, широкоэллиптические, тупые. Чашечка двулистная, голая, опадающая при распускании цветка. Венчик



Рис.38. Мак снотворный. А — цветущее растение, Б — сырье

четырёхлопастный; лепестки широкояйцевидные разной окраски (белые, фиолетовые, красные, розовые) до 10 см длиной. В основании у лепестков имеются пятна более темной окраски, чем весь лепесток. Тычинки многочисленные. Пестик с одногнездной верхней завязью; рыльце, остающееся при плодах, звездчатое, многолучевое; лучи его соединены в диск кожистой (опийные сорта) или пленчатой мембраной. Плод — коробочка округлых очертаний диаметром до 5 см. Семена белые или светло-желтые (у опийных сортов), голубые, серые или серовато-черные (у масличных) (рис.38). Цветет в июле, семена созревают с конца июля.

Лекарственное сырье. 1. *Опий* — подсохший млечный сок снотворного мака. Млечники образуются в растении уже в фазе проростка и далее, по мере развития надземных частей, развиваются в сложную секреторную систему, сопровождая проводящие пучки во всех частях растения. Больше всего млечников в завязях цветков и в развивающихся из них коробочках, где они находятся во флоэмной части пучка. Максимальное количество сока образуется во вполне развившихся коробочках, но еще зеленых и сочных (фаза технической, или опийной, зрелости). Именно в это время на плантациях начинают сбор опия путем надрезов головок мака на корню, для чего используют специальные ножи, позволяющие наносить одновременно 2—3 параллельных надреза. С целью вскрытия возможно большего количества млечных трубок надрезы делают горизонтально, примерно на 3/4 окружности маковой головки, и так, чтобы они не прорезали стенки насквозь, так как в этом случае сок затекает внутрь коробочки, где смешивается с семенами. Головки надрезают во второй половине дня. До утра выступивший сок успевает подсохнуть, при этом он буреет. Утром сборщики снимают подсохший сок специальными полулунными скребками в кружки. Сок полужидкой консистенции, содержит до 45% воды. Это опий-сырец. На каждой головке возможно 3 надреза, а иногда и больше.

Опий-сырец сразу после сбора поступает на приемный пункт, где его сливают в алюминиевые бидоны и перемешивают до однородности. Далее бидоны с полужидким опиём-сырцом, опечатанные и замаркированные, направляют на алкалоидный завод для переработки на алкалоиды или подсушивают при температуре не выше 60°C и брикетируют.

Опий-сырец полужидкий должен содержать не менее 11% морфина и 1% кодеина (оба на абсолютно сухое вещество). В опиё-сырце в брикетах должно содержаться влаги не более 17% и морфина не менее 10% (на сухое вещество). Размер брикетов 20x15x5 см; каждый из них весит около 2 кг. Упаковывают брикеты в жестяные ящики по 70—75 кг, запаиваемые и вложенные в наружные деревянные ящики, которые затем опломбировывают.

2. Коробочки мака. Сырьё представляет собой зрелые, высушенные, освобожденные от семян разломанные коробочки с остатком плодоножек длиной до 10 см. Снаружи они серовато-бурые, внутри светло-желтые. Влажность их не более 13%, содержание морфина — не менее 0,3% (в абсолютно сухом веществе).

В диком виде мак снотворный не встречается. Родиной его считается Передняя Азия. Опийные и масличные сорта снотворного мака культивируются в Иране, Афганистане, Турции, Китае и других странах.

Химический состав. Все органы растения содержат алкалоиды. Наибольшее их количество накапливается в млечном соке коробочек (до 2,5%) в период технической (опийной) зрелости. Из опия выделено свыше 20 алкалоидов, относящихся к разным подгруппам изохинолиновых алкалоидов.

Подгруппа морфина — морфин, кодеин, тебаин и др.

Подгруппа протоберберина — коптизин, берберин и др.

Подгруппа протопина — протопин, криптопин, аллокриптопин и др.

Кроме алкалоидов, в опиё содержатся белки, углеводы, слизи, каучук, органические кислоты, тритерпены, красящие

пектиновые и другие вещества. В зрелых коробочках масличного мака после обмолота семян находится 0,3—0,6% морфина, до 0,08% наркотина, 0,07% кодеина и 0,05% папаверина.

В семенах содержится 40—50% жирного масла, состоящего главным образом из триглицеридов линолевой и олеиновой кислот; используется для пищевых и технических целей.

Применение. Из брикетированного опия получают опий в порошке (*Opium pulveratum*), настойку простую (*Tinctura Opii simplex*), настойку опийнобензойную (*Tinctura Opii benzoica*) и экстракт сухой (*Extractum Opii siccum*). Эти препараты могут назначаться *per se* или входить в более сложные прописи и применяются в качестве болеутоляющих, успокаивающих и противодиарейных средств. Широкое применение имеет препарат "Оmnopон", представляющий собой смесь гидрохлоридов алкалоидов опия, из которых 50 % приходится на долю морфина. Помимо морфина, в омнопоне содержатся алкалоиды наркотин, папаверин, кодеин и тебаин.

Важнейшим алкалоидом является морфин, применяемый в виде гидрохлорида (*Morphini hydrochloridum*). Морфин оказывает характерное влияние на центральную нервную систему и используется в связи с этим как болеутоляющее средство при различных заболеваниях и травматических повреждениях, сопровождающихся сильными болями. Однако к морфину у больного может развиваться крайне опасное привыкание и пристрастие (морфинизм), в отличие от морфина омнопон менее токсичен.

Кодеин применяется в виде оснований и фосфата. Он уменьшает возбудимость кашлевого центра, его назначают в основном при кашле.

Папаверин используется в виде гидрохлорида (*Papaverini hydrochloridum*) как спазмолитическое средство при спазмах кровеносных сосудов (гипертония, стенокардия, мигрень), гладкой мускулатуры органов брюшной полости и при бронхиальной астме.

Опий, экстракт опия, настойка опия простая, морфин, омнопон хранятся по списку А (наркотики), кодеин, папаверин, настойка опийно-бензойная — по списку Б.

Чемерица Лобеля — *Veratrum Lobelianum* Bernh.

Семейство лилейных — Liliaceae.

Многолетнее травянистое растение. Корневище толстое, вертикальное, с многочисленными длинными придаточными корнями. Стебли толстые, высотой 70-170 см. Листья очередные, толстые, голые, широко-эллиптические, цельнокрайние с длинными трубчатыми, налегающими друг на друга влагалищами. Листовые пластинки гофрированные.

Соцветие - верхушечная метелка длиной 20-60 см. Цветки невзрачные, зеленоватые, с простым, до основания с шестьюраздельным, широко раскрытым околоцветником; листочки околоцветника тупые, тычинок 6, завязь верхняя. Плод - трехгнездная коробочка, с многочисленными семенами (рис.39). Цветет с июня до начала августа. Плоды созревают в начале августа — сентябре.

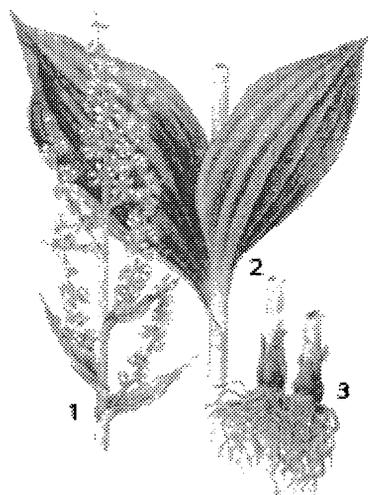


Рис.39. Чемерица Лобеля. 1- верхняя часть цветущего растения, 2-часть стебля с листьями, 3-нижняя часть стебля с корневищами и корнями

Чемерица Лобеля растет в лесной зоне по лесным и пойменным лугам в разреженных светлых хвойных и смешанных лесах, березовых колках лесостепи; в степных районах встречается главным образом по речкам. Ареал обширен и

занимает почти всю территорию РФ. На Дальнем Востоке встречается только в Амурской области. На Кавказе обитает на сырых альпийских и субальпийских лугах, образуя обширные заросли.

Лекарственное сырье.

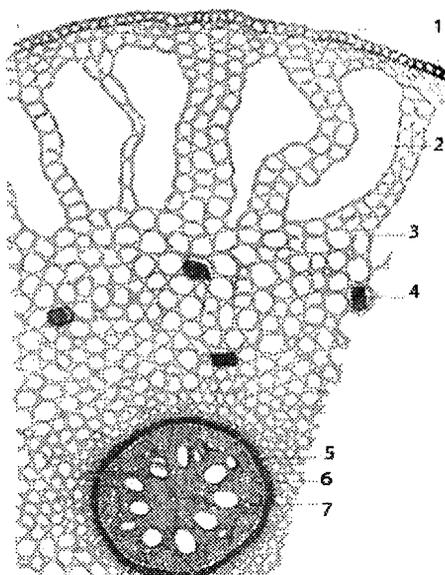
Корневища с корнями чемерицы— Rhizomata cum radicibus veratri

Внешние признаки сырья. Сырье состоит из крупных цельных или разрезанных вдоль корневищ с многочисленными корнями. Корневища вертикальные, одноглавые или многоглавые, внизу округло-конусовидные, длиной 2-8см, в диаметре

1,5-3см. Снаружи корневища серого или темно-бурого цвета; в изломе серовато-белые.

Под лупой в коре заметны редкие проводящие пучки. В центральном осевом цилиндре, отделенном от коры неправильным кольцом эндодермы, видны многочисленные разбросанные проводящие пучки.

Микроскопия. На поперечном срезе (рис.40) корневища видна покровная ткань гиподерма, состоящая из многих рядов клеток с желто-бурым содержимым. Проводящие пучки в коре коллатерального типа и расположены ближе к эндодерме. Эндодерма состоит из одного ряда подковообразно утолщенных клеток. В центральном цилиндре проводящие пучки двух типов: коллатеральные, лежащие ближе к эндодерме, и концентрические, расположенные внутри цилиндра. Клетки паренхимы коры и центрального цилиндра округлополигональной формы, заполнены крахмалом.



**Рис.40. Микропрепарат корневища
Лобелии: 1-эпидермис, 2-
межклетники паренхимы, 3-паренхима
коры, 4-рафиды оксалата кальция, 5-
эндодерма, 6-флоэма, 7-ксилема**

некоторые из них содержат пучки рафид оксалата кальция. Крахмальные зерна простые и сложные. Простые зерна округлой или овальной формы размером 2-15 мкм с заметным центром наслоения или с центральной трещинкой. Сложные зерна состоят из 2-5 простых. Для корня характерно первичное строение. Покровная ткань — эпидермис; кора состоит из губчатой паренхимы с крупными межклетниками. Эндодерма представлена одним рядом подковообразно утолщенных клеток. Крахмальные зерна и рафиды, как в корневище. Центральный осевой цилиндр состоит из 10-20 лучей древесины, между которыми расположены участки луба (группа ситовидных трубок, окруженных лубяными волокнами).

Химический состав. Все части растения содержат алкалоиды: корни — до 2,4%, корневища — до 1,3%, трава — до 0,55%. Алкалоидный состав очень сложный и еще полностью не изучен, относится к группе иервератровых алкалоидов (иервин, изоиервин, рублиервин, изорублиервин и др.). Основным алкалоидом является иервин, который большей частью находится в виде свободного агликона или, реже, соединен с одной молекулой глюкозы.

Качественная реакция. 0,1 г порошка измельченного сырья (сито с размером отверстий 0,5 мм) смачивают раствором аммиака и извлекают 5 мл хлороформа. Хлороформное извлечение отфильтровывают и выпаривают досуха в выпарительной чашке на водяной бане. К остатку прибавляют 5 капель концентрированной серной кислоты; появляется желто-бурое окрашивание, которое при прибавлении 0,5 мл воды и последующем нагревании переходит в розово-красное (алкалоиды чемерицы).

Применение. Галеновые препараты чемерицы (настойка, чемеричная вода) используют для борьбы с кожными паразитами. В ветеринарии широко применяют отвары и настои при гиподерматозе крупного рогатого скота.

За рубежом из корневищ чемерицы белой и зеленой (*V. viride* Ait. — североамериканский вид) получают алкалоиды в виде эфиров, которые назначают в качестве гипотензивных

средств. Более широкому применению алкалоидов чемерицы в медицинской практике препятствует их высокая токсичность.

9. Лекарственные растения, содержащие дитерпеновые алкалоиды

Фирмиана простая — *Firmiana simplex* (L.) W. Wight.

Семейство стеркулиевые — Sterculiaceae.

В условиях Черноморского побережья листопадное дерево с округлой или зонтиковидной кроной, 10—15 м высотой (иногда до 30 м). Ствол прямой с гладкой сероватой корой. Листья крупные, трех-, пятилопастные. Цветки раздельнополые, желтовато-желтые, мелкие, собранные в конечные метельчатые соцветия до 25 см длиной. Плод — кожистая пятичленная многолистовка длиной до 10 см.

Родина — Китай, южная Япония и Индокитайский полуостров. Введена в культуру на Кавказе в XIX столетии. Основные насаждения в Абхазии, Аджарии и на юге Краснодарского края (Адлер, Сочи).

Лекарственное сырье

Листья фирмианы простой — Folia Firmianae simplicis

Листья, собираемые с начала цветения до начала пожелтения. Листья крупные, до 35 см длиной, широкие, с 3—5 дланевиднозаостренными лопастями, у основания сердцевидные, голые или с нижней стороны слабоопушенные, жилки на нижней стороне листа сильно выдаются. Цвет зеленый или светло-зеленый. Запах слабый, своеобразный.

Химический состав. Содержатся азотистые основания холин и бетаин, их количество варьирует в пределах 2—3%. Присутствуют аминокислоты (серии, пролин, глицин, аланин, лейцин и др.). Листья богаты аскорбиновой кислотой (0,9—1,2%). Содержатся также эфирное масло (0,07%), полисахариды (9—10%), дубильные вещества (до 4%), органические кислоты (до 2,5%), смолистые вещества (4—5%). В семенах обнаружены кофеин и теобромин, а также много холина и бетаина.

Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых 70% спиртом, должно быть не менее 11%.

Применение. Изготавливают настойку на 70% этаноле, применяют в качестве средства, стимулирующего центральную нервную систему при астенических и депрессивных состояниях, переутомлении, гипотонии, снижении мышечного тонуса. Действие обусловлено суммой извлеченных веществ.

Аконитиновые алкалоиды обладают высокой физиологической активностью. Они нашли применение в качестве мышечных релаксантов в хирургии для расслабления мышц брюшного пресса.

Живокость сетчатоплодная — *Delphinium dictyocarpum* DC.

Семейство лютиковые — Ranunculaceae.

Многолетнее травянистое растение высотой 60—100 см. Листья очередные, длинночерешковые, в очертании почковидно-округлые, длиной 5—10 см, шириной 6—13 см, глубоконадрезанные или рассеченные на 5—7 ромбических долей, голые или с редкими волосками. Соцветие — густая многоцветковая кисть до 40 см длины. Цветки неправильные, чашечка из 5 лепестковидных, снаружи голых листочков, 2 верхних листочка — нектарники. Тычинок много, 2 из них превращены в стаминодии, имеют вид мелких листочков. Чашелистики темно-синие, нектарники и стаминодии — голубые или беловатые. Плод — многолистовка (рис.41).



Рис.41. Живокость сетчатоплодная

Живокость сетчатоплодная наиболее распространена в горах на юге Западной Сибири и Восточного Казахстана (Алтай, Тарбагатай, Джунгарский Алатау), Южном Урале. В Восточном Казахстане растет в горах на высоте 1500—3000 м над уровнем моря на высокоотравных лугах. На равнинах Западной Сибири —

по влажным солонцеватым луговым степям, опушкам березовых колков и ивняков.

Лекарственное сырье.

Трава живокости сетчатоплодной — *Herba Delphinii dictyocarp*

Собирают траву в фазе бутонизации и начале цветения. Срезают лишь верхнюю облиственную часть растения длиной 40—70 см. В сухом сырье могут быть также отдельные листья, бутоны, цветки. Запаха нет, вкус не проверяют (очень ядовито!).

Химический состав. Все растение содержит алкалоиды: в корнях — около 1%, в надземных частях несколько меньше. Основной алкалоид — метилликаконитин, помимо которого в сумме алкалоидов присутствует еще свыше 10 оснований. Метилликаконитин является сложным эфиром ликоктонина и элатиновой кислоты. Этерификация происходит с гидроксилом при C₁₈.

Содержание метилликаконитина должно быть не менее 0,3%.

Применение. Йодгидрат метилликаконитин (препарат "Мелликтин") применяется в качестве релаксанта при различных заболеваниях нервной системы, сопровождающихся повышением мышечного тонуса.

По химическому составу живокости сетчатоплодной близок другой вид — живокость высокая (*D. elatum* L.), которая встречается в тех же районах, что и первый вид. Кроме того, живокость высокая распространена в европейской части стран СНГ и Сибири. Препарат "Элатин" из травы живокости высокой был в прошлом предложен в качестве мышечного релаксанта.

Из травы живокости спутанной (*D. confusum* M. Pop), растущей в пределах Тянь-Шаня (Киргизия, юго-восточная часть Казахстана), был получен аконитиновый алкалоид кондельфин. Кондельфин предлагался для использования в хирургической практике для расслабления скелетной мускулатуры.

Живокость спутанная — *Delphinium confusum* M.Pop.

Семейство лютиковые — *Ranunculaceae*.

Лекарственное сырье.

Трава живокости спутанной — *Herba Delphinii confusi*

Отличается от живокости сетчатоплодной по следующим признакам: пластинки листа с клиновидным основанием, значительно глубже середины надрезаны на 3 доли, повторнадрезанные; листья густоопушенные с двух сторон; окраска чашелистиков фиолетовая, снаружи они густоопушенные; нектарники и стаминодии — черные.

Аконит джунгарский — *Aconitum soongoricum* Stapf.

Семейство лютиковые — *Ranunculaceae*

Многолетнее травянистое растение с горизонтальным корневищем в виде цепочки крупных четкообразно сросшихся конусовидных клубней (до 12 штук) длиной 2—2,5 см, толщиной 0,7—1 см. Стебель простой высотой 70—130 см. Листья длинночерешковые, в очертании округлосердцевидные, длиной 5—9 см и шириной 8—12 см, до основания рассеченные на 5 клиновидных сегментов, которые в свою очередь делятся на 2—3 ланцетных сегмента с крупными зубцами.

Соцветие — кисть из крупных зигоморфных цветков с пятилистной венчиковидной фиолетовой чашечкой. Шлем цветка дугообразно загнут, с длинным носиком; под ним находятся 2 синих нектарника с длинным шпорцем. Плод — многолистовка.

Произрастает в горных районах Тянь-Шаня, Джунгарского и Таласского Алатау, Тарбагатай и в горах на юге Алтая. Растет на травянистых увлажненных склонах по берегам горных рек и ручьев в лесном, субальпийском и альпийском поясах на высоте от 1000 до 3000 м над уровнем моря.

Лекарственное сырье

Трава живокости спутанной — *Herba Delphinii confusi*

Свежая трава, собирают облиственные верхушки цветущих стеблей длиной до 30 см. Вкус и запах не определяются: растение весьма ядовито! Влага не менее 70 %.

Химический состав. Все части растения богаты алкалоидами. В надземных частях их может накапливаться до 0,6% (в фазе бутонизации), а в корнеклубнях осенью до 2%. Алкалоиды группы аконитинов представлены аконитином, а группы атизининов — зонгорином и моноацетилзонгорином. Содержание суммы алкалоидов не менее 0,2%.

Применение. Применяли настойку при радикулитах, радикулоишиалгиях, радикулоневритах, возникающих на почве острых инфекций, а также при люмбаго и плекситах. Входит в состав более сложных препаратов.

До 1976 г. официальная настойка готовилась из клубней. Однако вследствие исключительной ядовитости, требующей особой осторожности при добывании, а также необходимости сохранения редкого растения в Государственном реестре оставлена только трава, заготавливаемая в строго ограниченном количестве.

К акониту джунгарскому близок аконит каракольский — *A. karakolicum* Rapaics, в киргизской народной медицине известен под названием "Иссыккульский корешок". Рассматривается ботаниками нередко как разновидность аконита джунгарского. Ареалы их одинаковы. На многих горных хребтах они произрастают совместно и порою их вместе и собирают. Отличие: дольки сегментов более узкие (1,5—3 мм), менее крупные цветки (2—3 см), более интенсивна фиолетовая окраска чашечки цветков. Содержание алкалоидов в листьях обычно не выше 0,3%.

Аконит белоустый — *Aconitum leucostomum* Worosch.

Семейство лютиковые — *Ranunculaceae*.

Многолетнее травянистое растение высотой 120—200 см с мощным вертикальным корневищем. Нижние листья собраны в прикорневую розетку. Стеблевые листья короткочерешковые, плотные, кожистые, почковидно-округлые, глубоконадрезанные, сверху голые, снизу, особенно по жилкам, с короткими согнутыми волосками. Соцветие обычно ветвистое, густое, многоцветковое, с мощной главной осью. Околоцветник простой, пятичленный, зигоморфный, от грязно-фиолетового до

желтого цвета, с нектарником, переходящим в тонкий спирально закрученный шпорец. Плод — многолистовка, часто железисто-опушенная.

Произрастает на лесных и субальпийских лугах на Алтае, в Тарбагатае, Джунгарском Алатау, Тянь-Шане. Основные районы заготовок в Киргизии и Казахстане.

Лекарственное сырье.

Трава живокости спутанной
— *Herba Delphinii confusi*

Химический состав. Трава аконита белоугостого содержит дитерпеновые алкалоиды — лаппаконитин, лаппаконидин, N-дезацетиллаппаконитин и др., а также сапонины, кумарины и дубильные вещества.

Применение. Используется для получения препарата аллапинина, обладающего противояртимическим действием.

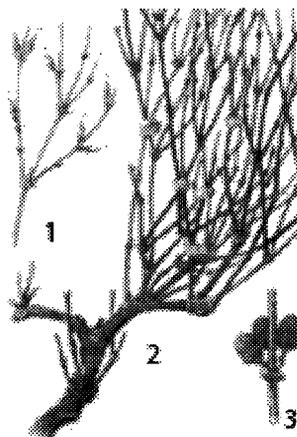


Рис.42. Эфедра хвощевидная.
1-ветвь цветущего мужского растения, 2- ветвь цветущего женского растения, 3-плоды

10. Лекарственные растения, содержащие алкалоиды с азотом в боковой цепи и ациклические алкалоиды.

Эфедра хвощевая (эфедра горная, эфедра хвощевидная)
— *Ephedra equisetina* Bunge.

Семейство эфедровые — Ephedraceae

Кустарник высотой до 1,5 м со стволом, диаметром до 4 см. Надземная часть состоит из многолетних одревесневших стволиков с серой корой, многолетних одревесневших ветвей и 1-2-летних зеленых членистых веточек. Зеленые веточки прямые, гладкие, тонкобороздчатые, диаметром 1-2 мм, с супротивно расположенными междуузлиями, длиной 1,5-3 см. В узлах расположены мутовки листьев, которые редуцированы до небольших пленок, лишенных хлорофилла. Растение двудомное: на одних кустах развиваются лишь мужские

соцветия, на других — женские. Мужские колоски желтоватые, 2-4 цветковые, почти шаровидные, одиночные или скучены по 2-3. Женские колоски зеленоватые, одноцветковые. Зрелые плод (шишкоягоды) удлинённые, длиной 6-7 мм, красные или оранжевые, мясистые, односеменные. Семена бурые, длиной 4-6 мм, выступают из шишкоягоды на ее верхушке (рис.42). Характерной особенностью эфедры является ее способность

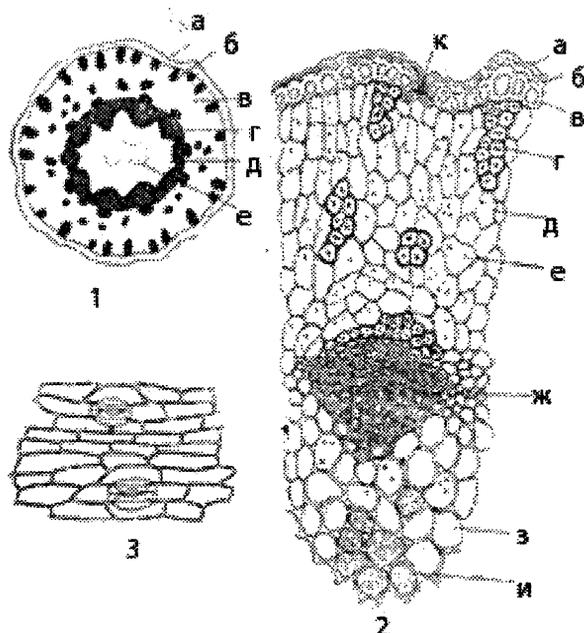


Рис.43. Микроскопия стебля эфедры. 1. Схема поперечного разреза стебля: а-эпидермис с кутикулой, б-пучки стереид, в-коровая паренхима, г-кольцо сосудистых пучков, д-сердцевина, е-клетки сердцевины. 2. Поперечный разрез стебля: а-кутикула, б-известковый слой, в-эпидермис, г-стереиды, д-паренхима, е-кристаллики оксалата кальция, ж-сосудистый пучок, з-паренхима сердцевины, и-клетки сердцевины

размножаться корневыми отпрысками, вследствие чего это растение произрастает куртинами из 10-50 стволов. Цикл развития эфедры своеобразен. Весной на ней образуются новые побеги. Тронувшиеся в рост почки в начале апреля имеют вид небольших бугорков, к середине мая они отрастают на 1-3 см. В

середине-конце мая начинается стеблепад, т.е. опадание верхних и средних прошлогодних побегов. До начала июля стеблепад и отрастание новых побегов идут одновременно: верхние членики опадают, а в узлах нижних члеников отрастают новые побеги. Одновременно с отрастанием в узлах новых побегов закладываются почки возобновления. Неопавшие прошлогодние побеги опробковывают, а затем одревесневают. Новые побеги заканчивают рост, достигая длины 10-30 (реже 50) см, образуя 6-12 узлов. С наступлением (в октябре) устойчивых морозов зеленые побеги приобретают фиолетовый оттенок, а затем буреют. Верхние междуузлия весной следующего года иногда продолжают удлиняться, вследствие чего увеличивается общая длина однолетнего побега.

Лекарственное растительное сырье.

Трава эфедры — Herba Ephedrae

Внешние признаки сырья. Цельные или частично измельченные недревесневшие верхушечные части растения эфедры длиной до 25 см и толщиной стеблей до 3 мм, состоящие из травянистых членистых веток с междуузлиями длиной около 2 см, диаметром 1,2-2 мм. Междуузлия в изломе деревянистые, с рыхлой сердцевинной, с многочисленными отходящими от них оттопыренными или прижатыми, гладкими или шероховатыми продольно-бороздчатыми веточками. Нижние веточки часто расположены мутовчато, верхние всегда супротивные. Листья супротивные, редуцированные до небольших пленчатых чешуек, внизу на 1/3 и более сросшиеся, вверху коротко треугольные, зубчатые.

Микроскопия. На поперечном срезе стебля (рис.43) видны эпидермис, кора с разбросанными в ней группами стероид, кольцо проводящих пучков и в центре стебля - сердцевина.

Клетки эпидермиса имеют сильно утолщенные стенки и покрыты кутикулой. Под кутикулой иногда виден известковый слой. В эпидермисе встречаются погруженные устьица. В паренхиме коры и над проводящими пучками располагаются группы лубяных волокон с толстыми стенками и узкой

полостью. Клетки паренхимы коры тонкостенные и содержат хлорофилловые зерна и мелкие кристаллы оксалата кальция. Проводящие пучки коллатеральные. Сердцевина стебля состоит из крупных округлых тонкостенных клеток. В центре сердцевинны паренхимные клетки заполнены желто-бурым содержимым. Клетки эпидермиса стебля с поверхности имеют вид вытянутых продолговатых клеток, среди которых встречаются устьица.

Химический состав. Все части всех видов эфедры содержат алкалоиды: L-эфедрин, D-псевдоэфедрин и L-N-метилэфедрин. Псевдоэфедрин является оптическим изомером эфедрина. Эфедрин является производным фенилалкиламина и образуется из аминокислоты L-фенилаланина. Содержание алкалоидов в траве (зеленых веточках) разных видов эфедры и в разных частях растений варьирует в весьма широких пределах — от 0,5 до 3%. Наиболее богата алкалоидами эфедра хвощевая, в которой (как и в эфедре рослой) преобладает эфедрин, а в эфедре средней — псевдоэфедрин. Наибольшее их содержание отмечается в осенние и зимние месяцы, меньше всего в мае—июне. Кроме алкалоидов, в траве эфедры содержится до 10% дубильных веществ.

Применение. Основным лекарственным средством является эфедрин, выпускаемый в виде гидрохлорида. Область его применения очень широка; по фармакологическим свойствам он близок к адреналину, стимулирует α - и β -адренорецепторы. Применяется при лечении заболеваний аллергического характера (бронхиальная астма, крапивница, вазомоторный насморк и др.). Вызывая сужение сосудов, он повышает артериальное давление. Используют также при отравлениях наркотиками и снотворным. Местно применяют раствор эфедрина как сосудосуживающее средство и средство для расширения зрачка (с диагностической целью в офтальмологии). Часто назначают в сочетании с другими лекарственными средствами.

Перец однолетний — *Capsicum annum* L.

Семейство пасленовые — Solanaceae.

В культуре — однолетнее травянистое растение с зеленым стеблем высотой до 60 см, на родине (Мексика, Гватемала) — полукустарник. Ветви ребристые, голые или опушенные. Листья длинночерешковые, пластинка длиной до 12 см яйцевидной или эллиптической формы, заостренная на верхушке, цельнокрайняя, голая или опушенная. Цветки в развилках ветвей одиночные, иногда парные или в пучках (цимоидное соцветие). Чашечка колокольчатая, 5—7-короткозубчатая, остающаяся при плодах; венчик колесовидный с 5—9-лопастным отгибом, белый, желтоватый или фиолетовый. Плод — многосеменная ягода.

В странах СНГ культивируется на юге Украины, в Молдавии, на Кавказе, в Нижнем Поволжье (первые промышленные плантации были заложены еще в XIX в. в Астрахани) и в республиках Центральной Азии. Выведено большое количество сортов, различающихся по форме и окраске плодов, а также по жгучести. Для медицинских целей пригодны только "жгучие" сорта, а также плоды близкого вида — перца стручкового длинного (*Capsicum longum* DC.), культивируемого наравне с однолетним стручковым перцем. Сладкие сорта стручковых перцев, обычно именуемых паприкой, используют как пищевое растение.

Лекарственное сырье.

Плоды красного (стручкового) перца — Fructus Capsici

Внешние признаки цельного сырья. Плоды длиной от 5 до 12 см, шириной у основания от 2 до 4 см конусовидные, слегка сплюснутые, часто немного изогнутые; чашечка плоская с 5-7 короткими зубцами; часто при плодах остаются изогнутые плодоножки. Стенка плода тонкая, ломкая, снаружи гладкая блестящая. Плод внутри полый, в верхней части одногнездный, внизу разделён на две полости плацентой, к которой прикреплены многочисленные плоские почковидные семена диаметром от 3 до 5 мм. Цвет плодов темно-красный, красный или оранжево-красный, чашечки желтоватый, буровато-

зеленый. Запах слабый, своеобразный. Вкус сильно жгучий, свойственный данным сортам.

Внешние признаки измельченного (дробленого) сырья. Смесь кусочков плодов, семян, чашелистиков и плодоножек различной формы размером от 1 до 8 мм.

Химический состав. Раздражающие свойства и жгучий вкус обуславливаются алкалоидами - капсаициноидами, представляющими собой производные ваниллинамидов дециленовой кислоты. Основным из них является капсаицин.

Капсаицин локализуется в особых секреторных клетках, группы которых располагаются под кутикулой плодов. Чаще всего капсаицин представляет собой бесцветные кристаллы, жгучий вкус которых еще ощутим в разведении 1:10 млн. Содержание капсаициноидов, определяемое хроматоспектрофотометрическим методом, в пересчете на капсаицин-стандарт должно быть не менее 0,15 %. В плодах также содержатся эфирное масло (около 1,5 %), жирное масло (в семенах до 10 %), каротиноиды и аскорбиновая кислота (около 200 мг%). Еще больше аскорбиновой кислоты в "сладких" сортах перца.

Применение. В качестве местного раздражающего средства широко применяется сложноперцовый линимент и липкий перцовый пластырь. Настойку используют для повышения аппетита и улучшения пищеварения.

Сферофиза солонцовая — *Sphaerophysa salsola* (Pall.) DC
Семейство бобовые — Fabaceae (Leguminosae).

Многолетнее травянистое растение со стеблями высотой до 100 см. Все растение покрыто короткими прижатыми волосками. Корневище длинное горизонтальное, шнуровидное; от него отходят многочисленные вертикальные побеги, переходящие в надземные стебли. Листья очередные, непарноперистосложные, длиной до 10 см с 6—10 парами продолговато-эллиптических листочков. Цветки в рыхлых кистях длиной до 10 см, выходящие из пазух листьев. Чашечка колокольчатая; венчик мотыльковый, кирпично-красный,

длиной около 15 мм. Плод — голый, вздутый нераскрывающийся боб.

Сферофиза солонцовая распространена в равнинных и предгорных районах Казахстана и Центральной Азии. Промышленные заготовки возможны главным образом в Южно-Казахстанской области. Произрастает, но значительно меньше, в Забайкалье, а также на Кавказе (Дагестан, Куринская низменность).

Лекарственное сырье.

Трава сферофизы солонцовой — Herba Sphaerophysae salsolae

Химический состав. В траве содержится до 0,4% алкалоидов, среди которых основным является сферофизин.

Сферофизин — очень сильное основание; хорошо растворим в воде и спирте.

Лекарственное сырье — трава, собранная в период от начала цветения до начала образования плодов. Сырье представляет собой смесь листьев, цветков и молодых побегов толщиной до 2 мм. Сухие цветки буровато-фиолетовые, стебли и листья светло- или серовато-зеленые, покрыты густыми прижатыми волосками. Запах отсутствует. Вкус не определяется: растение ядовито! Сферофизина должно быть не менее 0,12%.

Применение. Из сырья получали алкалоид сферофизин, который в виде бензоата (Sphaerophysini benzoas) применяли при слабой родовой деятельности, кровотечениях в послеродовом периоде и атонии матки. Действие сферофизина сходно с действием спорыньи, но он менее токсичен. Препарат применяли также при гипертензии I и II стадий (в настоящее время не используется).

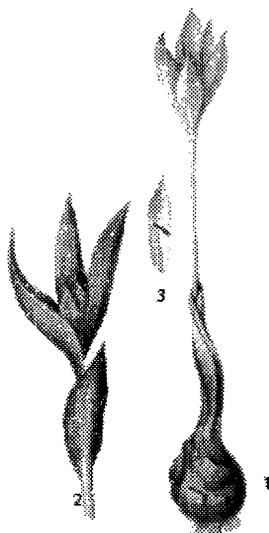
Безвременник великолепный — Colchicum speciosum Stev.

Семейство мелантовые — Melanthiaceae

Многолетнее клубнелуковичные растения со своеобразным циклом развития. Цветет в августе — сентябре. Во время

цветения растение не имеет листьев. Оплодотворенная завязь зимует и развивается под землей. Весной на следующий год коробочка одновременно с листьями выносятся над поверхностью земли. Семена вызревают в июне, после чего надземная часть отмирает и растение до цветения находится в состоянии покоя. За это время образуются одна или две молодые дочерние клубнелуковицы, а старая, материнская, постепенно отмирает.

Безвременник великолепный встречается в среднем поясе гор на субальпийских лугах Северного Кавказа и Закавказья. У этого вида клубнелуковицы продолговатые, длиной до 5 см, средняя масса около 40 г. Листья — длиной до 25 см, шириной 3—4 см. Цветки (1—3) крупные фиолетово-розовые. Безвременник Воронова, типичный, как полагают, для лесной зоны низкогорий Абхазии, имеет более крупные клубнелуковицы (массой до 100 г) обратносердцевидной



формы (рис.44).

На сырых лугах Западной Украины, Литвы и Латвии в незначительных количествах встречается безвременник

осенний (*Colchicum autumnale* L.) типичный для флоры Западной Европы. Его семена используют в научной медицине. Другим мировым промышленным источником "колхициновых алкалоидов является глориоза пышная — *Gloriosa superba* L., растущая в Индии.

Остальные колхициновые алкалоиды в литературе известны чаще под буквенными обозначениями. Одно из них — основание С — представляет собой глюкоалкалоид колхикозид.

Рис.44. Безвременник великолепный. 1-цветущее растение с клубнелуковицей, 2-плодоносный стебель, 3-листок околоцветника с тычинкой

Содержание колхицина в разных частях растения разное: в луковицах — до 0,25%, в цветках — до 0,8% и больше всего (до 1,2%) — в семенах.

Лекарственное сырье.

*Клубнелуковицы безвременника свежие — *Bulbotubera Colchici recentia**

Свежие клубнелуковицы, собранные в период цветения с конца августа до середины октября и очищенные от земли, остатков листовых влагалищ, цветочных побегов и бутонов. Они плотные, с одной стороны более плоские, с продольной бороздкой, покрыты коричневато-бурой пленчатой кожицей. На поперечном разрезе клубнелуковица более или менее правильной почковидной формы, белая с бледно-желтыми точками. Запах слабый, неприятный, вкус не определяется: растение ядовито!

Химический состав. Все растения содержат алкалоиды, основные из них — колхицин и колхамин. В основе этих алкалоидов лежит система из 3 конденсированных колец, одно из которых (кольцо С) является трополоном.

Кроме алкалоидов, в клубнелуковицах безвременника обнаружены флавоноиды, кислоты ароматического ряда, фитостерины, сахара.

Содержание колхамина в свежих клубнелуковицах должно быть не менее 0,035%. Срок хранения свежих клубнелуковиц не более 3 мес.

Применение. Колхицин и колхамин проявляют противоопухолевую активность, но колхамин менее токсичен и поэтому более удобен для лечебных целей. Колхамин применяют в виде 0,5 % мази (омаиновая мазь) для лечения рака кожи, при лечении хронических лейкозов назначают внутривенно или внутрь в таблетках по 0,002 г. Колхицин и колхамин относятся к группе так называемых кариопластических ядов, уже в ничтожных дозах способных блокировать митоз без сколько-нибудь заметного влияния на клетку в фазе интеркинеза.

Колхицин широко используют для получения полиплоидных форм растений благодаря его способности влиять на хромосомный аппарат ядра клетки прорастающих семян.

Лекарственные растения, содержащие алкалоиды в значительных количествах.

Чистец буквицецветный — *Stachys betonicaeflora* Rupr.

Семейство губоцветные — *Lamiaceae*

Многолетнее травянистое растение высотой 75—100 см с четырехгранным опушенным стеблем. Листья продолговатояйцевидные, округлозубчатые, длиной 10—15 см; верхние более мелкие, по краю пильчатые, ланцетовидные, снизу по жилкам длинноволосистые. Цветки по 10—12 в мутовках, образующих колосовидное соцветие (тирс). Чашечка колокольчатая с прицветниками, прижато-коротковолосистая, длиной 10—13 мм. Двугубый венчик пурпуровый или розово-лиловый, снаружи опушенный, трубка его сильно выдается из чашечки.

Распространен в горнолесных районах Азии (Тянь-Шань, Памиро - Алай); основные заросли в Киргизии.

Химический состав. Трава содержит алкалоид стахидрин 0,5%, эфирное масло (около 0,1%), смолистые вещества (3%), флавоноиды (около 1,5%), иридоиды (1%), органические кислоты (2%), аскорбиновую кислоту (50 мг%). Стахидрин является четвертичным основанием, способным образовывать соли и этерифицироваться.

Лекарственное сырье.

Трава чистеца буквицецветного — *Herba stachys betonicaeflora*

Облиственные цветущие стебли. Запах ароматный, вкус горький.

Применение. Из травы чистеца готовят жидкий экстракт, применяемый в качестве маточного средства. Назначается при субинволюции матки после родов и абортотв, с профилактической целью для предупреждения послеродовой инволюции матки, а также при гинекологических кровотечениях разного происхождения, что связано с

кровесвертывающим действием стахидрина. При применении экстракта может наблюдаться действие на сердце и снижение артериального давления, что, видимо, связано с другими активными веществами.

Окопник жесткий — *Symphytum asperum* Lepech.

Семейство бурачниковые — Boraginaceae.

Многолетнее травянистое растение 50—150 см высотой с толстыми ветвистыми корнями. Все надземные части растения шершаво- или колючеволосистые. Стебель в отличие от окопника лекарственного (*S. officinale* L.) не крылатый. Листья с нижней стороны с сильно выступающим сетчатым жилкованием 10—15 см в длину; нижние листья яйцевидно-ланцетные с крылатым черешком, верхние ланцетные сидячие. Цветки в завитках на концах ветвей, образующих метельчатое соцветие (тире). Чашечка пятираздельная с ланцетными долями; венчик колокольчатый, пятилопастный, лопасти направлены прямо вверх, не отворочены (отличие от окопника лекарственного). Окраска венчика вначале (при расцветании) розовая, затем лиловая или синяя. Плод дробный (ценобий), заключенный на дне чашечки, распадается на 4 зрема.

Растет на территории европейской части СНГ и в предгорьях Кавказа по влажным местам — сырые луга, берега рек и водоемов.

Лекарственное сырье.

Корни окопника жесткого — Radices Symphyti asperi

Внешние признаки сырья. Корни цельные или в кусках, твердые, продольно-морщинистые, ломкие, снаружи черные, в изломе от белого до серовато-желтого цвета длиной до 20 см, толщиной до 2 см. запах слабый, вкус слизистый.

Химический состав. В корнях присутствуют алкалоиды асперулин, симфитин и др. Корни богаты слизистыми веществами (фруктаны).

Оба алкалоида образованы ретронецином ангеликовой и оксикарбоновой кислотами.

Применение. Измельченные корни входят в состав сбора по прописи М.Н.Здренко.

Мимоза стыдливая — *Mimosa pudica* L.

Семейство бобовые — *Fabaceae*.

Полукустарник до 60 см высотой. Стебли с колючими шипами, загнутыми книзу. Листья на длинных черешках, дваждыпарноперистосложные с четырьмя парноперистыми рахисами второго порядка, несущими 9—20 пар мелких узкопродолговатых листочков. Листочки, черешки и стебли обильно опушенные. Цветки в головчатых соцветиях, мелкие с выставляющимися на длинных нитях многочисленными лиловыми тычинками. Название "стыдливая" мимоза получила от способности при прикосновении складывать листочки попарно и опускать черешки. Нельзя путать растение с акацией подбеленной — *Acacia dealbata* Link, которую тоже называют "мимозой". Листья этой "мимозы" не обладают способностью реагировать на прикосновение. Родина — Бразилия. Как сорняк очень широко распространена в тропиках. В России культивируется только в оранжереях, так как растение погибает при понижении температуры ниже 5—6°C.

Лекарственное сырье.

Листья мимозы стыдливой свежие — *Folia Mimosae pudicae recentia*.

Свежие листья, отправляемые на переработку в день сбора. Влаги не менее 65%.

Химический состав. Листья содержат до 1-1,5% алкалоидов мимозина и мимозидина (мимозин β -D-гликозид).

Применение. Настойка, изготовленная из свежих листьев, служила компонентом препарата ангиноль (эхинол), применявшегося для лечения ангин.

Литература:

1. Атлас лекарственных растений СССР/ под ред. акад. М.В. Цинина. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1962.
2. Бревиколлин - алкалоид осоки парвской. Опыт химического и клинического изучения/ под ред. акад. АН Молдавской ССР Г.В. Лазурьевского. Кишинев, редакционно-издательский отдел АН Молдавской ССР, 1969.
3. Гаммерман А.Ф., Кадаев Г.Н., Яценко-Хмелевский А.А. Лекарственные растения (растения-целители). Изд. 4-е, исправленное и дополненное. М.: «Высшая школа», 1990.
4. Гончарова Т.А. Энциклопедия Лекарственных растений (лечение травами) в 2 тт.- Том 1. М.: «Издательский дом МСП», 1998.
5. Государственная Фармакопея СССР. МЗ СССР. XI-е изд. - М.: Медицина. - Вып. 1, 1987, 2, 1990.
6. Гринкевич И.И., Сафронич Л.Н. Химический анализ лекарственных растений. - М.: Высшая школа, 1983.
7. Давыдова О.Н., Дорофеева В.Л., Зацепилова Г.А., Чубарев В.Н. Формулярный справочник лекарственных средств.- М.: Издание ММА им.И.М.Сеченова. — 375 с.
8. Кретович В.А. Биохимия растений. — М.: Высшая школа, 1980.
9. Лазурьевский Г.В. Терентьева И.В. Алкалоиды и растения. Кишинев: «Штиинца», 1975.
10. Ловкова М.Я. Биосинтез и метаболизм алкалоидов в растениях. М.: «Наука», 1981.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. М.: «Медицина», 2001.
12. Мироненко М.В. Методы определения алкалоидов. Минск, «Наука и техника», 1966.
13. Муравьева Д. А., И.А. Самылина, Г.П. Яковлев Фармакогнозия. - М.: Медицина, 2007.
14. Муравьева Д.А. Тропические и субтропические лекарственные растения. М.: «Медицина», 1997.

15. Растительные лекарственные средства/ под ред. Н.П. Максютинной. Киев, «Здоровья», 1985.
16. Орехов А.П. Химия алкалоидов растений СССР. - М.: Наука, 1965.
17. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям. Фитотерапия. Изд. 2-е стереотипное. М.: «Медицина», 1988.
18. Т.А. Генри. Химия растительных алкалоидов. Пер. с англ. М.: государственное научное техническое издательство химической литературы, 1956.
19. Турова А.Д. Лекарственные растения СССР и их применение. Изд. 2-е. М. «Медицина», 1974.
20. Юнусов С.А. Алкалоиды. Ташкент: «Фан», 1974.
21. Фармакология алкалоидов и их производных/ под ред. М.Б.Султанова. Ташкент: «Фан», 1974.
22. James Kutney, Vern Nelson, Ronald Wigfield. Studies on indole alkaloid biosynthesis// Journal of American Chemical Society, 1969, vol. 91, 115.
23. W.A. Remers. Properties and Reactions of Indoles// The Chemistry of Heterocyclic Compounds: A Series of Monographs, 1972, vol. 25.

С. А. Ке́дик
А. И. Ма́ркова

ФИТОХИМИЯ.
АЛКАЛОИДЫ: СИНТЕЗ,
МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И АНАЛИЗА.

Оригинал-макет данного издания является собственностью ЗАО
«Институт фармацевтических технологий» и его воспроизведение
любым способом без согласия правообладателя запрещается.

Подписано в печать: 22.11.2010 г. Формат 60 Х90/16

Бумага офсетная 80 гр/м³

Тираж 1000 экз. Заказ №393

Издательство : ЗАО «Институт фармацевтических технологий»

ISBN 978-5-905057-02-1



9 785905 057021