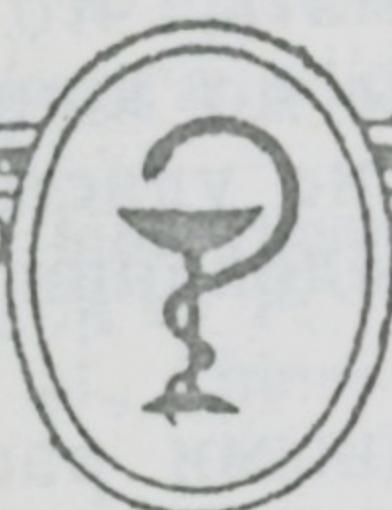


ФАРМАКОЛОГИЯ и ТОКСИКОЛОГИЯ



1

М Е Д Г И З · М О С К В А

1 9 5 7

НЕКОТОРЫЕ АЛКАЛОИДЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ КИТАЯ

Чжасо Чен-гу

Институт фармации Китайской академии в Шанхае

Многие растительные алкалоиды, ввиду их широкого распространения и хорошо выраженного физиологического действия, представляют интерес не только для химиков, но и для медиков. В настоящее время достигнуты большие успехи в области химического и биохимического изучения производства большого количества синтетических препаратов. Однако естественные вещества, например витамины, гормоны, антибиотики, алкалоиды, глюкозиды и т. п., все еще играют важную роль в медицинской науке. При этом большую часть их не удается получить синтетическим путем. Не следует думать, что лекарственные вещества растительного происхождения изучены до конца и что новых веществ, ценных для медицины, больше найти не удастся. Напротив, во всех частях света ведутся плодотворные исследования, причем часто изучаются виды местного происхождения.

Китай, очень богатый лекарственными растениями, можно считать страной с очень благоприятными условиями для ведения научных исследований такого рода. Многие широко известные китайские растения как *Ephedra*, *Corydalis*, *Dichroa*, *Fritillaria*, *Gelsemium* и др. были исследованы автором и его сотрудниками с целью выяснения их химического состава и фармакологического действия. Ниже приведено краткое описание некоторых алкалоидов, выделенных из отдельных видов этих растений.

1. Китайский препарат пей-му — луковицы или клубни растения из семейства лилейных, а именно *Fritillaria roylei* (1) или *Fritillaria verticillata* (2), является одним из наиболее широко применяющихся в китайской медицине средств. Он обладает жаропоникающим, успокаивающим кашель, отхаркивающим и лактогонным действием (3). Растение широко культивируется в провинциях Чекианг и Сечуань, причем разновидность, происходящая из Сечуана, считается самой лучшей и наиболее дорогой. Из пей-му, выращиваемого в Чекианге, были выделены основные алкалоиды: пеймин (C₂₈H₄₃O₃N) и пейминин (C₂₆H₄₁O₃N) (4, 5). Эти алкалоиды могут переходить один в другой путем окисления или восстановления (6). Оба они обладают очень близким фармакологическим действием, вызывая у кошек значительное понижение кровяного давления (7). При исследовании алкалоидного остатка в нем обнаружено 4 алкалоида с меньшим содержанием, а именно: пеймизин (C₂₇H₄₃O₄N), пеймифин (C₂₇H₄₇O₃N), пеймидин (C₂₇H₄₅O₂N), пеймитидин (C₂₇H₄₅O₃N) (8). Пей-му сечуанского происхождения содержит еще один алкалоид — фритимин (C₃₈H₆₂N₂O₃) (9), обладающий фармакологическим действием, очень близким к действию пеймина и пейминина (10). Позднее Чу и др. нашли, что состав пеймина и пейминина лучше может быть выражен формулами: C₂₇H₄₅O₃N и C₂₇H₄₃O₃N, а пеймин при перегонке с цинковой пылью и дегидрировании селеном образует основное вещество 2,5-лутидин и два углеводорода C₂₂H₂₀ (или C₂₀H₁₈) и C₁₈H₁₄ (11). Описано также получение синпеймина (C₂₇H₄₃O₃N) из си-пейму (12) и фритиминина (C₂₆H₃₉O₃N) из лу-пей-му (13).

1. Stuart G. A. Chinese Materia medica, Shanghai, 1911, p. 178.
2. Botanical nomenclature. Commercial Press, Shanghai, 1917, p. 474.
3. Li S. C. Pentsao Kang Mu, 1956, chapter 13.
4. Chou T. Q. Chinese J. Physiol., 1932, v. 6, p. 265.
5. Chou T. Q. a. Chu T. T. J. Amer. Chem. Soc., 1941, v. 63, p. 2963.
6. Chu T. T. a. Chou T. Q. J. Amer. Chem. Soc., 1947, v. 69, p. 1257.
7. Chen K. K. a. al. J. Amer. Pharm. Assoc., 1933, v. 22, p. 638.
8. Chou T. Q. J. Amer. Pharm. Assoc., 1947, v. 36, p. 215.

9. Chou T. Q., Chinese J. Physiol., 1933, v. 7, p. 41.
10. Chen K. K. a. al., Chinese J. Physiol., 1935, v. 9, p. 21.
11. Chu T. T. a. al. Acta chimica Sinica, 1955, v. 21, p. 227, 231.
- 12 Chu T. T. a. al. Acta chimica Sinica, 1955, v. 21, p. 241.
13. Chu J. H., Acta chimica Sinica, 1954, v. 20, p. 92.

2. Ма-хуанг, азиатский вид эфедры, включает разнообразные виды, причем *E. sinica* и *E. equisetina* в настоящее время считаются основным источником получения эфедрина. Лечебные свойства этого ценного алкалоида послужили поводом к развитию в Китае значительной отрасли промышленности, особенно в северных провинциях. В 1926 г. Чоу (1) изучил методы получения и свойства эфедрина, псевдоэфедрина и их солей и нашел, что эти два основных алкалоида ма-хуанга могут быть легко отделены друг от друга при помощи использования разницы в растворимости их оксалатов в воде. Исследуя алкалоидный остаток эфедры, Чоу и Мей (2) выделили новый алкалоид эфедрин, оптически неактивный, плавящийся при 87° и имеющий формулу $C_8H_{18}N_2O_3$. В отличие от других оснований ма-хуанга эфедрин снижает кровяное давление (3).

1. Chou T. Q., J. biol. chem., 1926, v. 70, p. 109.
2. Chou T. Q., a. Mei P. F., Chinese J. Physiol., 1934, v. 8, p. 161.
3. Chen K. K. a. al., Chinese J. Physiol., 1935, v. 9, p. 17.

3. Фанг-чи, распространенное китайское лекарственное растение, принадлежит к семейству *Menispermaceae*. Ботаническое положение его окончательно еще не установлено. В китайских аптеках его находят в виде крахмалистых бугристых корней, которые широко применяются для лечения лихорадок, отеков, ревматизма и болезней легких. Широким распространением пользуются две основные разновидности — му-фанг-чи и хан-фанг-чи. Однако некоторые авторы (1) отмечают, что никакой разницы между ними обнаружить не удается. Чоу в 1935 г. выделил из му-фанг-чи два новых алкалоида: менизин с точкой плавления 127° и менизидин с точкой плавления 176° (2). Позднее был установлен их химический состав — соответственно $C_{38}H_{42}N_2O_5$ и $C_{37}H_{40}N_2O_6$ (3, 4). Они являются изомерами тетрандрона и фангчинолина — алкалоидов, выделенных Чуангом и сотрудниками из хан-фанг-чи в 1939 г. (5). Фармакологическое действие менизина и менизидина в количественном отношении аналогично действию тетрандрона (6). Менизин при нагревании в течение 3 часов при 150° превращается в тетрандрин (3); в свою очередь менизидин может быть превращен в фангчинолин нагреванием в течение 5 часов при 160—170° (4). Менизин является третичным основанием, содержащим 4 метоксильные группы. При расщеплении по Гофману он дает те же соединения, что и тетрандрин, а именно: а) оптически неактивное метиновое основание $C_{10}H_{16}N_2O_6$ с точкой плавления 171°; б) второе основание, образующее иодметилат с точкой плавления 217°; в) соединение $C_{42}H_{54}N_2O_{11}$ в виде желтых призм с точкой плавления 248°. В дальнейшей стадии гофмановского распада образуется триметиламин и безазотистое соединение $C_{36}H_{32}O_6$ с точкой плавления 221° (3).

1. Kubota S. a. Takahashi H., Folia Farmacol. Japan, 1934, v. 18, p. 114.
- 2 Chou T. Q., Chinese J. Physiol., 1935, v. 9, p. 267.
3. Chou T. Q., Chinese J. Physiol., 1938, v. 13, p. 167.
4. Chou T. Q., Science Record, 1950, v. 3, p. 107.
5. Chuang a. al., Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft, 1939, v. 72, p. 519.
6. Chen K. K. a. Chou T. Q., Chinese J. Physiol., 1937, v. 11, p. 29.

4. Ку-вен, который по Форду представляет собой *Gelsemium elegans* Bth (1), растет в Южном Китае и обычно применяется в качестве лечебного средства при невралгиях и остром суставном ревматизме. Он содержит много алкалоидов, из которых 4 были выделены Чоу (2) в 1931 г. Это кумин ($C_{20}H_{22}N_2O$), выпадающий из ацетона в виде ромбических призм и плавящийся при 170°; аморфный куминин с точкой плавления 115°,

дающий кристаллические хлор- и бромгидраты с точками плавления выше 300°, аморфный куминицин и выпадающий в виде призмы куминидин с точкой плавления 200°. Первые три действуют на окончания двигательных нервов подобно куаре, а наиболее активным началом является куминицин (2). Та-ча-ие — ядовитое растение, которое, по Ченгу (3), также относится к виду *Gelsemium elegans* Blh., содержит кумин и куминин, два основных алкалоида ку-вена и, кроме того, содержит гельземин и кунидин, водорастворимое основание $C_{21}H_{24}N_2O_3$ с точкой плавления 315°. Кунидин вызывает парез мышц и оказывает угнетающее действие на дыхательный центр (3). Корни и корневища *Gelsemium sempervirens* американского происхождения также были исследованы автором настоящей работы (4, 5), который выделил из них новый алкалоид гельземицин с формулой $C_{20}H_{24}N_2O_4$ с точкой плавления 171° и удельным вращением —140°. Крайне сильнодействующее и токсическое средство, гельземицин является, по-видимому, основным началом американской разновидности этого растения. Он образует хлоргидрат с двумя молекулами кристаллизационной воды иmonoацетильное производное, не имеющее свойств основания, но образующее нейтральный оксалат. Для мышей и крыс гельземицин еще более токсичен, чем аконитин и псевдоаконитин.

1. Ford C., Chine review, 1887, v. 15, p. 214.
2. Chou T. Q., Chinese J. Physiol., 1931, 5, 245.
3. Chou T. Q. a. al., Chinese J. Physiol., 1936, 10, 79.
4. Chou T. Q., Chinese J. Physiol., 1931, 5, 131.
5. Chou T. Q., Chinese J. Physiol., 1949, 17, 189.
6. Chen K. K. a. al., Quart. J. Pharm. and Pharmacol., 1938, 11, 84.

5. Иен-ху-со — клубни китайского растения, которое, по Стюарту (1), представляет собой *Corydalis ambigua* chem. et Sch., имеет вид небольших плотных буровато-желтых уплощенных шариков с вдавлением на одной из поверхностей. Химический анализ этого лекарственного растения позволил выделить из него 13 алкалоидов, которые ввиду недостаточного выяснения их химического строения для удобства были временно обозначены буквами: коридалис A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M (2). В дальнейшем они были определены как коридалин — $C_{22}H_{27}O_4N$ (коридалис A), протопин — $C_{20}H_{19}O_5N$ (коридалис C), I-тетрагидрокоптизин — $C_{19}H_{17}O_4N$ (коридалис D), I-корипальмин — $C_{20}H_{23}O_4N$ (коридалис F), корибульбин — $C_{19}H_{21}O_4N$ (коридалис G) и β -гомохелидонин — $C_{21}H_{23}O_5N$ (коридалис M). Хуанг Минлон определил в 1936 г. коридалис B как d, I-тетрагидропальматин — $C_{21}H_{25}O_4N$, а коридалис E — как d, I-тетрагидрокоптизин — $C_{19}H_{17}O_4$. Коридалис J недавно был определен автором настоящей статьи как глауцин — $C_{21}H_{25}O_4N$ (еще не опубликованные статьи). Четыре остальных алкалоида — H, I, -K и L еще подлежат исследованию и определению. Наиболее интересным свойством препаратов коридалиса B и K является их действие, аналогичное действию бульбокапнина, т. е. свойство вызывать каталепсию, описанное Ванлом и Лу (4). Позднее было обнаружено, что коридалис L также обладает действием, аналогичным действию бульбокапнина, и вызывает каталепсию у мышей, собак и обезьян (5). Кроме того, он обладает замечательным обезболивающим действием (частное сообщение). Следует отметить, что из китайского коридалиса иен-ху-со до сих пор не удавалось выделить бульбокапнин.

1. Stuart G. A., Chinese Materia medica, Shanghai, 1911.
2. Chou T. Q., Chinese J. Physiol., 1928, 2, 203; 1929, 3, 69, 301; 1933, 7, 35; 1934, 8, 155; 1936, 10, 507.
3. Huang Minlon, Ber. d. dtsch. chem. Gesellsch., 1936, 69, 1737.
4. Wang G. H. a. Lu T. W., Chinese J. Physiol., 1933, 7, 13.
5. Chen K. K. a. al., Chinese J. Physiol., 1937, 11, 7.

6. Чанг-шан — лекарственная трава, растущая на юго-западе страны. В течение многих столетий использовалась в Китае как противома-

лярийное средство (1). Ботаническое положение ее еще окончательно не установлено: одни авторы называют ее *Orixa Japonica*, другие — *Dichroa febrifuga* (2). Последнее название обычно принимается большинством исследователей. Фармакогнозия чаинг-шана и его культивирование были недавно описаны Ию. При химическом анализе корней травы выявлено содержание трех кристаллических изомерных алкалоидов, получивших обозначения α -, β - и γ -дихроинов с формулой $C_{16}H_{19}O_3N_3$ или $C_{16}H_{21}O_3N_3$ и с точками плавления соответственно 136°, 145° и 160°. При соответствующих условиях эти соединения могут переходить одно в другое. При окислении марганцовокислым калием дихрин дает в качестве основного вещества 4-хиназолон. Наиболее активным из всех трех изомеров оказался γ -дихрин, имеющий значение Q (терапевтический индекс) в отношении *Plasmodium lophurea* у утят, равное 148, и в отношении *P. relictum* у канареек — 137 (5). Позднее было найдено, что листья чаинг-шана содержат примерно в 10 раз больше активных веществ, чем корни этого растения (6).

1. Li S. C., Pentsao Kang Mu, 1956, chapter 17, part A. Botanical nomenclature, 885 m, Commercial Press, Shanghai, 1918.
2. Jang C. S., China Medical J., 1944, 62, 185.
3. Yu T. C., J. Chin. Pharm. Assoc., 1948, 7, 24.
4. Chou T. Q. a. al., J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 1765.
5. Chen K. K. a. al., J. Pharm. Exper. Ther., 1949, 95, 191.
6. Chou T. Q. a. al., Chinese Science, 1951, 2, 455.

Перечисленные выше средства являются только частичным результатом работы, проводимой во многих фармакогностических, химических, фармакологических и клинических лабораториях Китая.

Поступила в редакцию 3/V 1966 г.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРНОКИСЛОГО ГИМАЛИНА

B. D. Розанова

Отдел фармакологии (зав. — проф. А. Д. Турова) Всесоюзного института лекарственных и ароматических растений

В 1939 г. Г. К. Крейером было опубликовано исследование, в котором скополия гималайская оценена как высокоалкалоидное растение (в корнях скополии содержится до 3% алкалоидов). Среди алкалоидов скополии основным, по определению Г. К. Крейера, М. С. Рабинович, Р. А. Коноваловой, (1946) и Н. И. Либизова (1947), является кристаллическое основание. В этих работах указывалось, что кристаллическое основание является 1-гиосциамином. Однако дальнейшие исследования Н. И. Либизова (1954), показавшие несовпадение ряда физико-химических констант кристаллического основания скополии гималайской, а также его производных с атропином и 1-гиосциамином и их производными, позволили автору предположить, что это растение содержит новый алкалоид (гималин). Не отличаясь от атропина и гиосциамина брутто-формулой, гималин ($C_{17}H_{23}O_3N$) и его аминоспирт отличаются от указанных алкалоидов и от тропина по ряду констант. Являясь активным левовращающим алкалоидом, гималин имеет иную величину угла вращения, чем 1-гиосциамин.

Гималин плавится при 108—109°, растворим в хлороформе, спирте, бензole. труднее — в этиловом эфире и не растворим в воде и петролейном эфире. Он хорошо образует кристаллизующиеся соли: сульфат, никрат, хлораут. Сернокислые соль гималина хорошо растворимы в воде.

Мы исследовали сульфат гималина в сравнении с сернокислыми тропином и гиосциамином (особенно важно это было в отношении последнего).

Общее действие сульфатов гималина, атропина и 1-гиосциамина наблюдалось на лягушках при введении в спинной лимфатический мешок доз от 5 до 10 мг на лягушку весом 35—40 г. После введения лягушкам указанных веществ у них появлялось двигательное возбуждение, усиливающееся при механическом раздражении.