

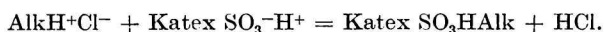
# VÝMENA IÓNOV V CHÉMII ÓPIOVÝCH ALKALOIDOV

B. DVORČÁKOVÁ, J. TOMKÓ

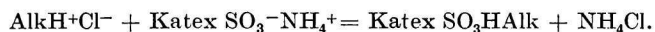
*Ústav chemickej technológie organických látok Slovenskej akadémie vied v Bratislave*

Pretože alkaloidy obsahujú vo svojej molekule dusíkový atóm, tvoria v kyslých vodných roztokoch väzbou s vodíkovými iónmi veľké katióny. Táto ionizačná schopnosť solí alkaloidov sa môže využiť pri ich izolácii z vodných roztokov za použitia iónovej výmeny. Katióny alkaloidov sa viažu na nerozpustnom makromolekulovom zvyšku vymieňača iónov ako na anióny, pričom anión kyseliny z alkaloidovej soli dá s výmenyschopným katiómom ionexu vo vode rozpustnú soľ. V prípade, že ide o výmenu v H-cykle, znamená to, že aktívne skupiny vymieňača iónov obsahujú výmenyschopný H-ión a ako vedľajší produkt iónovej výmeny vzniká kyselina.

Reakčný dej v H-cykle si môžeme znázorniť takto:



Reakčný dej v  $\text{NH}_4$ -cykle prebieha týmto spôsobom:



Voľba typu vymieňača iónov na získavanie alkaloidov závisí od vlastností syntetického vymieňača a od druhu alkaloidov.

Saunders a Scrivastava sa zaoberali adsorpčnou kinetikou chinínu na *amberlite IRC 50* s aktívnymi skupinami COOH [1, 2]. *Amberlit IRC 50* navrhuje Lee Huyck použiť pred *Dovexom 50* aj na adsorpciu efedrínu [3]. Na adsorpciu atropínu a skopolamínu použil N. Appelzweig a F. C. Nachod katex *Zeo Karb* [4]. Tak isto na izoláciu nikotínu pri sušení tabaku v sušiarňach sa použil uvedený katex *Zeo Karb* [5]. Na analytické stanovenie alkaloidov v extraktoch *Cinchonae* použili Büchi a Furrer *Duolit C 10* [6]. Niektorí autori navrhujú použiť na izoláciu alkaloidov katexy s aktívnymi skupinami COOH, pretože sa alkaloidy z uvedených vymieňačov iónov dajú zriedenými kyselinami ľahko kvantitatívne eluovať. Alkaloidy možno izolovať aj pomocou vymieňačov iónov s aktívnymi skupinami  $\text{SO}_3\text{H}$ , i keď elúcia alkaloidov z týchto typov vyžaduje zvláštnu techniku [7].

V našej práci sme vykonali adsorpciu a elúciu ópiových alkaloidov na katexe *N*, keďže sa ukázalo, že tento vymieňač iónov javí najväčšiu afinitu k uvedeným alkaloidom v H-cykle, ako aj v  $\text{NH}_4$ -cykle a že adsorbované alkaloidy sa môžu z neho kvantitatívne eluovať.

## Experimentálna časť

### *Príprava katexu*

Navážia sa 1 g na vzduchu vysušeného katexu a nechá sa 24 hodín napučiať v 50 ml destilovanej vody. Nato sa naplní do adsorpčnej kolóny a prevedie sa do H-cyklu 10%-nou kyselinou sírovou. Premýva sa 100 ml uvedenej kyseliny. Toto premývanie trvá ca 120 minút. Nato sa premyje destilovanou vodou do neutrálnej reakcie. Takto pripravený katex sa môže použiť na adsorpciu alkaloidov v H-cykle. Okrem v H-cykle sa môže adsorpcia alkaloidov robiť aj v  $\text{NH}_4$ -cykle. Do tohto sa vymieňač iónov prevedie premývaním 10%-ným roztokom  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Dobro sa dá previesť do  $\text{NH}_4$ -cyklu aj premývaním 10%-ným roztokom  $\text{NH}_4\text{OH}$  v etanole. Nato sa vymieňač iónov premyje destilovanou vodou, aby sa zbavil nadbytočných  $\text{NH}_4$ -iónov.

### *Adsorpcia*

Cez takto upravený vymieňač iónov sa nechá pretekať roztok alkaloidov v 0,1N- $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Adsorpcia sa vykonala s morfínom (v ďalšom skrátene *Mo*), kodeínom, narkotínom, papaverínom a tebaínom. Prietoková rýchlosť bola 2 ml/min. Za účelom zistenia maximálnej kapacity ionexu nechá sa cez katex pretiecť vždy 100 ml 1%-ného roztoku uvedených solí alkaloidov. Vymieňač iónov sa po skončení adsorpcie znova premyje destilovanou vodou a prikočí sa k eluácii alkaloidov.

### *Eluácia*

Eluácia sa robí 10%-ným roztokom  $\text{NH}_4\text{OH}$  v etanole, hoci aj pri eluácii 10%-ným amoniakálnym metanolom možno dosiahnuť uspokojujúce výsledky. Zatiaľ čo z ionexov karboxylového typu s aktívnymi skupinami  $\text{COOH}$  sa môžu alkaloidy vyeluovať i zriedenými roztokmi kyselín, zo silne kyslých vymieňačov iónov s aktívnymi skupinami  $\text{SO}_3\text{H}$  ani pri použití veľkého množstva roztokov minerálnych kyselín nedala sa eluácia ópiových alkaloidov kvantitatívne uskutočniť.

### *Zistenie eluačného činidla na kvantitatívnu eluáciu alkaloidov*

Za účelom zistenia najlepšieho eluačného činidla vykonala sa eluácia alkaloidov z vymieňačov iónov s aktívnymi skupinami  $\text{SO}_3\text{H}$  na jadre 10%-ným amoniakálnym roztokom v metanole, 10%-ným amoniakálnym roztokom v etanole a 10%-nou kyselinou sírovou.

Naváži sa ca 0,2140 g *Mo* bázy. Táto sa rozpustí v 100 ml 0,1 *N*-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Uvedený roztok sa nechá pretiecť cez kolónku s náplňou 1 g katexu *N* v H-cykle. Všetok morfín sa kvantitatívne viaže na vymieňač iónov, čo znamená, že roztok vytekajúci z kolónky s Mayerovým činidlom nedáva pozitívnu reakciu na alkaloidy. Nato sa kolónka premyje 50 ml destilovanej vody a prikróčí sa k eluácii *Mo*. Výsledky sú uvedené v tabuľke:

*Eluácia Mo amoniakálnym metanolom*

množstvo eluačného činidla		množstvo vylučovaného <i>Mo</i>	
25 ml 10%-ného amoniak. metanolu		0,1675 g	78,27%
25 ml 10%-ného amoniak. metanolu		0,0424 g	19,82%
25 ml 10%-ného amoniak. metanolu		0,0032 g	1,49%
spolu 75 ml 10%-ného amoniak. metanolu		0,2131 g	99,58%

Na vymieňače iónov sa viazalo 0,2140 g *Mo* a amoniakálnym metanolom sa vylučovalo 0,2131 g, čo znamená 99,6% z celého viazaného *Mo*.

*Eluácia Mo amoniakálnym etanolom*

Naváži sa 0,1956 g *Mo* bázy, ktorá po rozpustení v 0,1 *N*-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sa kvantitatívne viaže na katex *N* v H-cykle. Adsorbovaný *Mo* sa eluuje 10%-ným roztokom NH<sub>4</sub>OH v etanole. Výsledky sú uvedené v tabuľke.

množstvo eluačného činidla		množstvo vylučovaného <i>Mo</i>	
25 ml 10 %-ného amoniak. etanolu		0,1736 g	88,75%
25 ml 10%-ného amoniak. etanolu		0,0154 g	7,87%
25 ml 10%-ného amoniak. etanolu		0,0046 g	2,35%
25 ml 10%-ného amoniak. etanolu		0,0028 g	1,43%
100 ml 10%-ného amoniak. etanolu		0,1964 g	100,40%

Na vymieňač iónov sa viazalo 0,1956 g *Mo* a vylučovalo sa 0,1964 g.

Obsah *Mo* v eluačnom roztoku sa po oddestilovaní amoniakálneho etanolu, resp. metanolu a po vysušení zvyšku na vodnom kúpeli stanovil titračne.

Z výsledkov vyplýva, že eluácia *Mo* z katexu *N* sa dá dobre vykonať 10%-ným roztokom amoniakálneho metanolu, ako aj 10%-ným roztokom amoniakálneho etanolu pri pomerne malej spotrebe eluačného činidla. Nepodarilo sa však vykonať kvantitatívnu eluáciu alkaloidov z uvedeného katexu 10%-nou kyselínou sírovou ani za použitia 500 ml eluačného činidla.

### Porovnanie adsorpčnej kapacity alkaloidov na rôznych druhoch katexov

Sledovala sa maximálna adsorpčná kapacita alkaloidov na rôznych druhoch katexov.

Navážia sa 1 g katexu, nechá sa napučať a prevedie sa do H-cyklu už uvede-  
ným spôsobom. Z čistých substancií alkaloidových báz sa pripraví 1%-ný  
roztok rozpustením v 0,1 N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a tento sa nechá pretekať cez kolónu s vy-  
mieňačom iónov. Po skončení adsorpcie sa kolóna premyje destilovanou vodou  
a alkaloidy sa eluujú 10%-ným amoniakálnym etanolom. Po oddestilovaní  
organického rozpúšťadla a po vysušení zvyšku sa *Mo* stanoví titračne na metyl-  
červeň 0,1 N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke.

názov katexu	návažok	cyklus	množstvo zachytenej bezvodej <i>Mo</i> bázy
katex <i>F extra</i>	1 g	H	0,0073 g
<i>Woffatit P</i>	1 g	H	0,0352 g
<i>Woffatit F</i>	1 g	H	0,1361 g
<i>Amberlite IRC 50</i>	1 g	NH <sub>4</sub>	0,1584 g
katex <i>FN</i>	1 g	H	0,3698 g
katex <i>N</i>	1 g	H	0,6270 g

Keďže z výsledkov vyplýva, že najväčšiu adsorpčnú kapacitu k morfínu má  
katex *N*, sledovala sa podrobnejšie aj adsorpcia ostatných ópiových alkaloidov  
na tomto vymieňači iónov.

#### Adsorpcia alkaloidov v H-cykle a NH<sub>4</sub>-cykle

Na katexe *N* sa vykonala adsorpcia a kvantitatívna eluácia alkaloidov  
jednak v H-cykle, jednak v NH<sub>4</sub>-cykle. Adsorpcia v NH<sub>4</sub>-cykle má tú výhodu,  
že prakticky sa alkaloidy dajú zachytiť aj eluovať vo dvoch fázach:

- adsorpcia alkaloidov v NH<sub>4</sub>-cykle,
- eluácia amoniakálnym etanolom,

pričom sa zároveň vymieňač iónov prevedie do NH<sub>4</sub>-cyklu, v ktorom sa môže  
znova vykonať adsorpcia alkaloidov z vodných roztokov ich solí.

Ak sa pracuje s vymieňačom iónov v H-cykle, eluácia a adsorpcia alkaloidov  
sa robí v troch fázach, a to:

- adsorpcia alkaloidov v H-cykle,
- eluácia alkaloidov amoniakálnym etanolom, čím sa vymieňač iónov pre-  
vedie do NH<sub>4</sub>-cyklu,
- aktivácia vymieňača iónov, prevedenie ionexu z NH<sub>4</sub>-cyklu do H-cyklu  
10%-nou minerálnou kyselinou.

Vykonali sme experimentálne adsorpciu a eluáciu so sulfátmi kodeínu,  
papaverínu, narkotínu a tebaínu v H-cykle, ako aj v NH<sub>4</sub>-cykle na katexe *N*.

### Kodeín

1 g vymieňača iónov sa napučí destilovanou vodou, naplní sa do kolónky a uvedeným spôsobom sa prevedie do H-cyklu 10%-nou kyselinou sírovou. Nato sa premyje destilovanou vodou do neutrálnej reakcie a cez takto upravený katex sa nechá pretekať 1%-ný roztok kodeínsulfátu. Po pretečení 100 ml roztoku a po premytí vymieňača iónov destilovanou vodou sa kodeín vylučuje z katexu 10%-ným amoniakálnym etanolom.

množstvo eluačného činidla	množstvo vylučovaného kodeínu
25 ml amoniak. etanolu	0,6722 g
25 ml amoniak. etanolu	0,0170 g
25 ml amoniak. etanolu	—
75 ml amoniak. etanolu	0,6892 g

1%-ný roztok kodeínsulfátu sa nechá pretekať cez kolónku naplnenú katechom *N* v NH<sub>4</sub>-cykle. Po pretečení 100 ml roztoku kodeínsulfátu sa katex premyje destilovanou vodou a prikróči sa k eluácii kodeínu. Ako eluačné činidlo sa používa 10%-ný roztok amoniakálneho etanolu.

množstvo eluačného činidla	množstvo vylučovaného kodeínu
25 ml amoniak. etanolu	0,6306 g
25 ml amoniak. etanolu	0,0317 g
25 ml amoniak. etanolu	0,0002 g
25 ml amoniak. etanolu	—
100 ml amoniak. etanolu	0,6623 g

Z výsledkov vyplýva, že adsorpcia kodeínu na katexe *N* sa dá rovnako dobre vykonať v H-cykle, ako aj v NH<sub>4</sub>-cykle. Eluácia sa robí kvantitatívne amoniakálnym etanolom pri pomerne malej spotrebe eluačného činidla. V eluačnom roztoku po oddestilovaní amoniaku a etanolu sa kodeín stanoví titračne na metylčerveň.

### Papaverín

Podobne ako pri kodeíne adsorbovali sme 1%-ný roztok papaverínu v 0,1 *N*-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> na 1 g katexu. Eluovali sme 10%-ným amoniakálnym etanolom. Pracovali sme v NH<sub>4</sub>-cykle a H-cykle.

1 g katexu *N* zachytil v NH<sub>4</sub>-cykle 0,5474 g papaverínovej bázy. 1 g katexu *N* zachytil v H-cykle 0,5703 g papaverínovej bázy.

### *Tebaín*

Tak isto ako v predchádzajúcich prípadoch adsorbovali sme tebaínsulfát na katexe *N*. Kapacitu sme porovnali v H-cykle, ako aj v  $\text{NH}_4$ -cykle. Za tých istých podmienok adsorboval:

1 g katexu *N* v H-cykle 0,06559 g tebaínovej bázy;

1 g katexu v  $\text{NH}_4$ -cykle 0,6513 g tebaínovej bázy.

Z výsledkov vyplýva, že adsorpcia a eluácia pri uvedenom katexe vzhľadom na tebaín je v H-cykle, ako aj  $\text{NH}_4$ -cykle rovnaká a že eluácia sa tak isto dá kvantitatívne vykonať amoniakálnym etanolom ako pri morfine, kodeíne a papaveríne.

### *Narkotín*

1%-ný roztok narkotínu v 0,1  $N\text{-H}_2\text{SO}_4$  sa nechá pretekať cez katex *N* v H-cykle a  $\text{NH}_4$ -cykle. Po nasýtení katexu sa prikróči k eluácii. Narkotín sa z katexu uvoľní 10%-ným roztokom amoniakálneho etanolu, avšak pre malú rozpustnosť v uvedenom roztoku sa eluácia nedá vykonať kvantitatívne, pretože vylúčený narkotín zalepuje kolónu. Preto sa musí pridať organické rozpúšťadlo, v ktorom je narkotín dobre rozpustný. Narkotín sa eluuje chloroformom po uvoľnení alkaloidu z katexu. Organické rozpúšťadlo sa oddestiluje a vo zvyšku sa stanoví množstvo narkotínu vážkove.

Množstvo adsorbovaného narkotínu v H-cykle na 1 g katexu *N* je 0,7218 g, t. j. 72,18% na váhu vysušeného katexu.

### *Závislosť adsorpcie od zrnitosti katexu*

Množstvo zachytených alkaloidov závisí od veľkosti zrn vymieňača iónov. Tri kolóny sa naplnia po 1 g na vzduchu vysušeného katexu *N*, ktorý má rôznu zrnitosť. Tento sa prevedie do aktívnej formy už opísaným spôsobom. Nato sa nechá pretekať 1%-ný roztok morfinovej bázy v 0,1  $N\text{-H}_2\text{SO}_4$ . Po pretečení 100 ml uvedeného roztoku cez vymieňač iónov sa roztok premyje 50 ml destilovanej vody a *Mo* sa vyluuje amoniakálnym etanolom. V eluáte sa stanoví obsah *Mo* titračne po odstránení organického rozpúšťadla a  $\text{NH}_4\text{OH}$ .

zrnitosť vymieňača iónov	množstvo viazaného <i>Mo</i> v g
0,25—0,50 mm	0,7494
	0,7185
0,5—0,75 mm	0,6272
	0,6235
0,75 mm	0,5554
	0,4842

Z výsledkov vyplýva, že čím menšia je zrnitosť katexu  $N$ , tým väčšie množstvo  $Mo$  adsorbuje.

## Súhrn

Experimentálne sa dokázalo, že

1. na adsorpciu a eluáciu ópiových alkaloidov sa najlepšie dajú použiť vymieňače iónov typu katexu  $N$  za predpokladu, že majú pevnú štruktúru, sú stále v kyslom aj alkalickom prostredí a sú odolné aj voči organickým rozpúšťadlám. Sú to katexy s aktívnymi skupinami  $SO_3H$  na jadre;

2. množstvo zachytených alkaloidov závisí od zrnitosti vymieňačov iónov nepriamo. Čím menšia je zrnitosť katexu, tým väčšia je jeho adsorpčná schopnosť;

3. adsorpcia alkaloidov sa dá dobre vykonať v  $H$ -cykle, ako aj v  $NH_4$ -cykle. Adsorpcia v  $NH_4$ -cykle je technicky jednoduchšia, pretože alkaloidy sa prakticky získavajú v dvoch fázach.

Autori dakujú inž. Jaromírovi Šmidovi za prípravu katexu  $N$  a  $FN$ .

## ИОНООБМЕН В ХИМИИ ОПИЕВЫХ АЛКАЛОИДОВ

Б. ДВОРЖАКОВА, И. ТОМКО

Словацкая Академия Наук, Институт химической технологии органических соединений,  
Братислава

### Выводы

Опытным путем доказано, что

1. для адсорбции и элюзии опиевых алкалоидов лучшим всего оказалось применение нонитов типа катионита  $H$ , при условии, что они имеют прочную структуру, являются устойчивыми в кислой и щелочной средах, и являются устойчивыми в отношении к органическим растворителям. Это — катиониты, имеющие активные группы  $SO_3H$  на ядре;

2. количество задержанных алкалоидов является обратно зависимым от зернистости нонитов. Чем меньше величина зерна катионита, тем больше его адсорбционная способность;

3. адсорбцию алкалоидов возможно хорошо производить в  $H$ - и  $NH_4$ -цикле. Адсорбция в  $NH_4$ -цикле технически проще, так как алкалоиды практически получают в двух фазах.

Получено в редакции 26-го января 1954 г.

# JONENAUSTAUSCH IN DER CHEMIE DER OPIUMALKALOIDE

B. DVOŘÁKOVÁ, J. TOMKO

*Institut für chemische Technologie organischer Stoffe der Slowakischen Akademie der Wissenschaften in Bratislava*

## Zusammenfassung

Es wurde experimentell nachgewiesen, dass sich

1. für die Adsorption und Elution von Opiumalkaloiden am besten Ionenaustauscher des Typs *Katex N* verwenden lassen, unter der Voraussetzung, dass sie feste Struktur haben, beständig im sauren und auch alkalischen Gebiete sind und ebenso Widerstandsfähigkeit gegenüber organischen Lösungsmitteln aufweisen. Es sind die *Katexe* mit den aktiven Gruppen  $\text{SO}_3\text{H}$  am Kern;

2. die Menge der erfassten Alkaloide ist indirekt abhängig von der Körnung der Ionenaustauscher. Je kleiner die Körnung des *Katex* ist, umso grösser ist dessen Adsorptionsfähigkeit;

3. die Adsorption der Alkaloide lässt sich sowohl im  $\text{H}$ -, als auch im  $\text{NH}_4$ -Zyklus gut durchführen. Die Adsorption im  $\text{NH}_4$ -Zyklus ist technisch einfacher, weil die Gewinnung der Alkaloide praktisch in zwei Phasen durchgeführt wird.

Die Autoren danken Ing. Jaromír Šmid für die Herstellung von *Katex N* und *FN*.

In die Redaktion eingelangt den 26. I. 1954

## LITERATÚRA

1. Saunders L., Scrivastava R., *J. chem. Soc.* 1950, 2915—2919.
2. Saunders L., Scrivastava R., *J. chem. Soc.* 1952, 2111—2118.
3. Lee Huyek, *Amer. J. Pharm.* 122, 228—230 (1950).
4. Appelzweig N., Nachod F. C., *Ion exchange recovery of alkaloids*, Z knihy F. C. Nachod, *Ion exchange theory and applications*, New York 1949.
5. Kingsburg A. W., Mindler A. B., Gilwood M. E., *Chem. Ind. Progress* 44, 497 (1948).
6. Büchi J., Furrer F., *Arzneimittelforschung* 3, 1—10 (1953).
7. Winters J. C., Kunin R., *Ind. Eng. Chem.* 41, 460 (1949).
8. Tomko J., *Chem. zvesti* 7-8, 361-368 (1952).

Došlo do redakcie 26. I. 1954