

Lobeliové alkaloidy (I)

Izolácia (+)-lobelínu a autoizomerizácia lobelínových izomérov

F. HORÁK

Katedra organickej technológie Slovenskej vysokej školy technickej, Bratislava

Alkaloid (—)-lobelín izoloval a študoval v rokoch 1921—1929 H. Wieland po izolácii z chylanu nafúknutého (*Lobelia inflata* L.). Okrem (—)-lobelínu bolo z rozličných druhov chylanov opísaných viac než 20 alkaloidov. Optický antipód, pravotočivý izomér, je v rastlinách prítomný len ako súčasť racemátu. I keď v mnohých prácach je zmienka o (+)-lobelíne, nie je dosiaľ v literatúre jeho bližšia charakteristika [1, 2].

V tejto práci sa opisuje izolácia (+)-lobelínu a jeho hydrochloridu po optikom štiepení racemického lobelínu bežnou metódou kyselinou (+)-dibenzoylvinnou. Ďalej sa uvádza príprava *trans*-izoméru (+)-lobelínu. Časová zmena optickej otáčavosti v niektorých polárnych rozpúšťadlách, ktorú opísali Seebeck a A. Ebnöther pri ľavotočivých izoméroch, pozorovala sa aj pri bázach novopripravených izomérov.

Pri predbežnom farmakologickom štúdiu sa toxicita hydrochloridu (+)-lobelínu podľa Tainera-Millera stanovila 130—12,3 mg/kg oproti (—)-lobelínu 50—2,8 mg/kg. Jednorazová intravenózna aplikácia pôsobí na frekvenciu dychu podobne ako (—)-izomér. Zistilo sa, že (+)-lobelín je asi 2—2,5 krát menej účinný než (—)-lobelín.

Experimentálna časť

Izolácia (+)-lobelínu

100 g *rac.* lobelínu o b. t. 110 °C, pripraveného Schöpfovou syntézou, rozpustilo sa v 800 ml etanolu zahriateho na 60 °C, obsahujúceho 60 g monohydrátu kyseliny (+)-dibenzoylvínnej (b. t. 88—90 °C). Po troch dňoch státia pri laboratórnej teplote sa vylúčený dibenzoylvínan odfiltroval a po premytí etanolom sa ďalej spracoval. Z filtrátu obsahujúceho prevažne (+)-dibenzoylvínan (+)-lobelínu sa po zriedení metanolom uvoľnil vliatím do zriedeného 5 % roztoku amoniaku (+)-lobelín. Báza sa rozpustila v 20 % kyseline octovej a po filtrácii s aktívnym uhlím sa hydrochlorid (+)-lobelínu vyzrážal koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Hydrochlorid po prekryštalizovaní z vody sa previedol späť na bázu. Vysušená báza sa previedla na hydrochlorid vyzrážaním jej acetón—éterového roztoku éterovým roztokom chlorovodíka. Získalo sa 31,5 g, t. j. 31,5 % kryštalickej látky o b. t. 182 °C (nekor.); $[\alpha]_D^{20} = + 58^\circ$ ($c = 2,00$; H₂O roztok).

Analýza

Pre C₂₂H₂₇O₂N · HCl ($M = 373,4$)

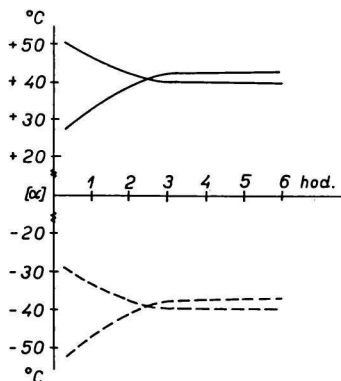
vypočítané: 3,74 % N;
zistené: 3,68 % N.

Príprava (+)-lobelínu

10 g hydrochloridu (+)-lobelínu sme po rozpustení v metanole previedli na bázu vliatím do 5 % roztoku amoniaku. Bázu sme po odfiltrovaní suspendovali do éteru a znova odfiltrovali. Po vysušení mala b. t. 131 °C. Počiatočná špecifická otáčavosť v 95 % etanole bola +26°. Optická aktivita sa približne po troch hodinách ustálila na hodnote +40,5°. Táto konečná hodnota sa nezmenila ani po 18 hodinách.

Príprava (+)-trans-lobelínu

Etanolický roztok, obsahujúci 10 g (+)-lobelínu, ktorý sa varil 10 minút, nechal sa pri laboratórnej teplote cez noc. Etanol sa oddestiloval za vákuua a zvyšok sa rozotrel s 30 ml éteru. Nerozpustená časť sa odfiltrovala. Éter z filtrátu sa oddestiloval a zvyšok prevažne už olejovitý sa znova premyl 20 ml éteru. Ďalšia nerozpustená časť sa odfiltrovala. Z filtrátu sa oddestiloval éter a zvyšok sa nechal vo vákuu pri 0,05 tor a pri teplote 40 °C. Získali sa 3 g medovo sfarbeného oleja, ktorého špecifická otáčavosť v 95 % etanole 5 minút po začiatku rozpúšťania bola +52°. Roztok javil mutarotáciu.



Obr. 1.

Pri pokuse o prípravu príslušného hydrochloridu z (+)-trans-lobelínu sa získal hydrochlorid (+)-cis-lobelínu. Z tohto uvoľnená báza mala taký istý priebeh autoizomerizácie, aký je opísaný pri (+)-cis-lobelíne.

Z dvoch báz lobelínových izomérov opísaných v práci sa pripravili 2 % etanolicke roztoky v 95 % etanole a v časovej závislosti sa stanovili špecifické otáčavosti. Hodnoty sú uvedené v tab. 1 a na obr. 1, na ktorom je prerušovanými čiarami označený priebeh lavotočivých izomérov. Počiatočná hodnota sa získala približne 10 minút po začatí rozpúšťania látky v etanole.

Tabuľka 1

Čas v hod.	[α] _D ²⁰	
	(+)-trans-lobelín	(+)-cis-lobelín
východisková hodnota	52,0	28,0
1	47,0	33,5
2	40,5	38,5
3	37,8	40,0
4	37,5	41,0
5	37,5	41,0
6	37,5	—

Získané látky po farmakologickej stránke zhodnotil M. Bargar z Katedry farmakológie Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave.

Súhrn

Opisuje sa izolácia hydrochloridu (+)-lobelínu, (+)-lobelínu a (+)-*trans*-lobelínu. Látky sú charakterizované bodmi topenia, optickou otáčavosťou a analýzou. Uvádza sa zmena optickej otáčavosti etanolických roztokov obidvoch získaných báz v závislosti od času.

ЛОБЕЛИНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ (I) ИЗОЛЯЦИЯ (+)-ЛОБЕЛИНА И АВТОИЗОМЕРИЗАЦИЯ ЛОБЕЛИНОВЫХ ИЗОМЕРОВ

Ф. Горак

Кафедра органической технологии Словацкого политехнического института,
Братислава

В работе описана изоляция солянокислого (+)-лобелина, (+)-лобелина и (+)-*транс*-лобелина. Вещества охарактеризованные точками плавления, оптической активностью и анализом. Дальше у обеих полученных оснований приведены изменения оптической активности со временем их растворов в этиловом спирте.

LOBELIA-ALKALOIDE (I) ISOLIERUNG VON (+)-LOBELIN UND AUTOISOMERISIERUNG VON LOBELIN-ISOMEREN

F. Horák

Lehrstuhl für organische Technologie an der Slowakischen Technischen Hochschule,
Bratislava

In der vorliegenden Arbeit wird die Isolierung des Hydrochlorids des (+)-Lobelins, des (+)-Lobelins und des (+)-*trans*-Lobelins beschrieben. Diese Substanzen werden durch ihre Schmelzpunkte, durch das optische Drehungsvermögen und durch die Analyse charakterisiert. Weiter wird von den beiden erhaltenen Basen bei deren äthanolischen Lösungen die Änderung des optischen Drehvermögens in Zeitabhängigkeit angeführt.

LITERATÚRA

1. Buděšinský Z., Protiva M., *Synthetická léčiva*, 250. Nakladatelství ČSAV, Praha 1954.
2. Ebnöther A., *Helv. Chim. Acta* **41**, 386 (1958).

Do redakcie došlo 15. 5. 1963.

Adresa autora:

*RNDr. František Horák, C. Sc., Katedra organickej technológie SVŠT, Bratislava,
Kollárovo nám. 2.*