

# POUŽITIE VYMIENAČOV IÓNOV NA IZOLÁCIU ÓPIOVÝCH ALKALOIDOV

JOZEF TOMKO

*Výskumný ústav pre farmáciu a biochémiu v Bratislave*

PRIŠLO DO REDAKCIE 24. IV. 1952

Vzrastajúce použitie alkaloidov ako terapeuticky, prípadne insekticídne a toxicky účinných látok je popudom k hľadaniu ich technologicky jednoduchého a hospodárneho získavania. Zatiaľ sa len pomerne málo alkaloidov vyrába synteticky. Väčšinou sa izolujú z rastlinného materiálu na základe empirických skúseností spôsobom, ktorý je pomerne zdĺhavý a technicky nákladný. S chemickej stránky spočíva izolačný proces obyčajne na zásaditom charaktere alkaloidov a na ich schopnosti tvoriť soli. Pri hľadaní nových ciest jednoduchej izolačnej techniky alkaloidov z drog je závažná i tá okolnosť, že alkaloidy sa vyskytujú v jednotlivých drogách v pomerne malom množstve (veľmi často v množstvách okolo 0,1%). Pri príprave väčšieho množstva alkaloidov treba zvládnuť z uvedených dôvodov značné objemy počiatocných surovín, pričom sa spotrebuje veľa energie a chemikálií.

Ako príklad uvádzame obvyklý postup starších izolačných metód. Rozcmetá droga sa extrahuje vodou, okyslenou minerálnou kyselinou. Extrakty sa zahusťujú vo vákuu a zo zahusteného zvyšku sa frakčným rozpúšťaním v organických rozpúšťadlách zmenou reakčného prostredia oddelia alkaloidy od ostatného balastu. Z organických rozpúšťadiel sa potom izolujú v podobe zásad a prečisťujú sa cez soli. Podobný izolačný postup má značné nevýhody; veľká spotreba energie, veľké výrobné straty na alkaloidoch, ktoré sa pre ich zdĺhavé analytické stanovenie za prítomnosti balastov dajú pomerne ťažko kontrolovať. Je tu daná aj možnosť rozkladu alkaloidov, najmä pri vyšších teplotách. Určitým zlepšením pri izolácii alkaloidov je zavedenie protiprúdových extrakcií. Vodné zalkalizované extrakty alkaloidov sa perforujú v protiprúdovej kolóne s vhodným, vodou nemiešateľným organickým rozpúšťadlom. Z organického rozpúšťadla sa potom po zahutnení získavajú alkaloidy. Táto metóda má prednosť pred prvou metódou v tom, že netreba zahusťovať značné množstvá extraktov; avšak na druhej strane má nevýhodu, že často vznikajú emulzie a hoci sa podarí ich vznik zamedziť, vždy sú straty na organickom rozpúšťadle. Alkaloidy neprejdú do organického rozpúšťadla kvantitatívne, čo jednak komplikuje pracovný postup, jednak spôsobuje snížovanie výťažkov.

V odbornej literatúre možno nájsť mnoho dokladov o úsilí zjednodušiť izoláciu alkaloidov z drog a zdá sa, že v súčasnej dobe dosiahlo toto úsilie vrchol tým, že sa začali používať vymieňače iónov.

Výmena iónov bola po prvý raz objavená v pôdohospodárstve. Už pred 100 rokmi pozoroval Way a Thompson [1, 2], že niektoré druhy pôd majú schopnosť vymeniť svoj  $\text{Ca}^{++}$  a  $\text{Mg}^{++}$  ión za  $\text{K}^{+}$  a  $\text{NH}_4^{+}$

ión. Podobne r. 1858 H. E i c h h o r n [3] pozoroval, že aj prirodzené zeolity majú schopnosť vymieňať ióny. Praktické využitie týchto zistení sa dosiahlo až po r. 1905, keď chemik G a n s [4] zistil, že vymieňače iónov sa môžu používať na mäkkčenie vody. Dnešný rozmach vymieňačov iónov sa datuje až od r. 1935, keď sa po prvý raz pripravili syntetické vymieňače iónov — umelé živice a sulfónované uhlie [5].

Vcelku sa vymieňače iónov rozdeľujú na:

1. *anorganické*: a) prirodzené (zeolity)
- b) umelé (permutity)

*organické*, ktoré sú prevažne syntetické.

Ďalej sa delia na:

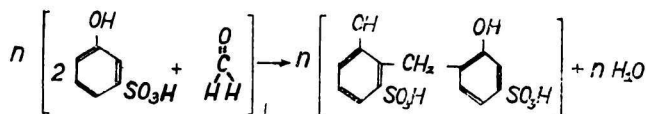
*katexy*, ktoré majú schopnosť viazať katióny

*anexy*, ktoré majú schopnosť viazať anióny

*elektrónové vymieňače*, ktoré sa používajú pri oxidačno-redukčných reakciách.

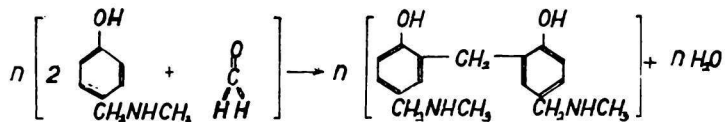
*Organické katexy* sa prevažne pripravujú polykondenzáciou substituovaných fenolov s formaldehydom a obsahujú aktívne skupiny: —SO<sub>3</sub>H, —COOH, —OH, —SH, pričom je na vymieňači iónov výmeny schopný vodík.

Napr



*Anexy* sa pripravujú polykondenzáciou aromatických amínov s formaldehydom. Obsahujú aktívne skupiny: —NH<sub>2</sub>, —NHR, —NR<sub>2</sub> a i.

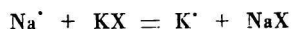
Napr.:



Syntetické vymieňače iónov majú osobitné použitie, pretože znášajú kyslé aj alkalické prostredie. Niektoré z nich sú málo odolné voči oxidačným činidlám.

Pri väzbe alkaloidov prebieha u vymieňačov iónov reakcia medzi tuhou a tekutou fázou. Rovnovážna konštanta tejto chemickej reakcie sa po prvý raz riešila použitím G u l d b e r g - W a g e o v h o zákona.

Ak si napíšeme rovnicu výmeny iónov Na<sup>+</sup> a K<sup>+</sup>



potom rovnovážna konštanta

$$K = \frac{(a_{\text{Na}^+})_{\text{X}} (a_{\text{K}^+})_{\text{aq}}}{(a_{\text{K}^+})_{\text{X}} (a_{\text{Na}^+})_{\text{aq}}}$$

kde  $(a_{\text{Na}^+})_{\text{X}}$ ,  $(a_{\text{K}^+})_{\text{X}}$  sú aktivity iónov Na<sup>+</sup> a K<sup>+</sup> vo vymieňači iónov  $(a_{\text{K}^+})_{\text{aq}}$ ,  $(a_{\text{Na}^+})_{\text{aq}}$  sú aktivity iónov v roztoku.

Rovnovážna konštanta sa môže na základe zákona o pôsobení hmoty odvodiť len pre tie prípady, keď dochádza ku skutočnej termodynamickej rovnováhe medzi roztokom a vymieňačom iónov. Pretože dej, prebiehajúci pri výmene iónov, má do veľkej miery charakter adsorpcie, pre stanovenie rovnovážnej konštanty sa používajú aj kinetické úvahy, ktoré predpokladajú, že v rovnováhe je rýchlosť výmeny iónov obidvoma smermi rovnaká [6].

Úsilie izolovať alkaloidy na základe ich elektrického náboja z veľmi zriedených roztokov sa už v literatúre vyskytuje. Napr. L l o y d [7] podal patentovú prihlášku na získavanie alkaloidov pomocou kremičitanu horečnatého. R. 1919 bol mu patent aj udelený. Podobne sa študovala aj adsorpcia chinínu a strychnínu na umele pripravenom hlinito-kremičitanu vápenatom. F i n k [8] si dal patentovať použitie smesi kaolínu a azbestu na adsorpciu alkaloidov.

Prirodzené a umelé zeolity, hoci vyhovovali účelom mäkkenia vody, pre izoláciu alkaloidov sa nemohly úspešne použiť, pretože mali pomerne malú adsorpčnú kapacitu a boli nestále voči chemikáliám. Prevrat pri izolácii organických katiónov za použitia vymieňačov iónov znamenalo objavenie sulfónovaného uhlia a syntetických umelých živíc. V odbore izolácie alkaloidov za použitia syntetických vymieňačov iónov najviac pracovali A p p l e z w e i g a N a c h o d [9] so spolupracovníkmi. Skutočne sa im podarilo vymieňačmi iónov zachytiť chinínové alkaloidy, atropín, nikotín a i. Niektoré z týchto alkaloidov sa začaly týmto spôsobom vyrábať aj po továrensky.

Pretože z literatúry nepoznáme, že by sa niekto zaoberal izoláciou alkaloidov z makovicových extraktov za použitia vymieňačov iónov, venovali sme tomuto problému väčšiu pozornosť vzhľadom na možnosť získať morfin, prípadne ostatné opiové alkaloidy (narkotín, kodeín a iné) priamo z extraktov suchých makovic.

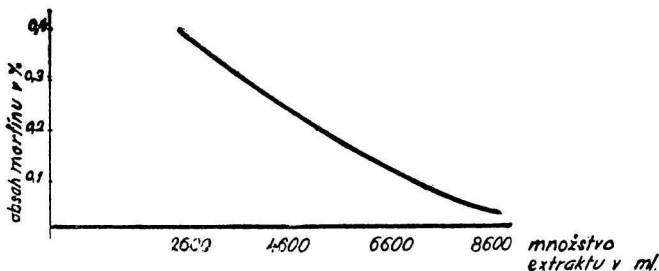
### Pokusná časť

Jemne rozomleté makovice sme extrahovali v perkolátore

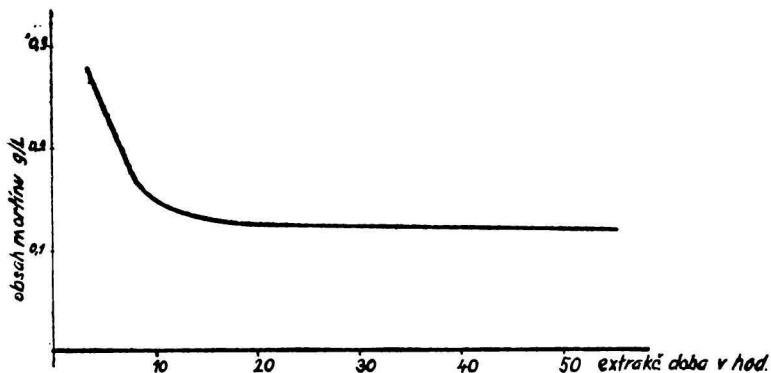
- studenou vodou
- teplou vodou
- vodou okyslenou HCl (ca 10<sup>0</sup>/<sub>00</sub> roztok).

Množstvo alkaloidov v extrakte sme kontrolovali analyticky (morfin titračne a polarograficky, ostatné alkaloidy vážkove). Priebeh extrakcie si môžeme znázorniť graficky dvo akým spôsobom a to:

- závislosť úbytku Mo v makoviciach od množstva extrahovadla v cm<sup>3</sup>
- závislosť priebehu extrakcie od času.



Obr. 1.

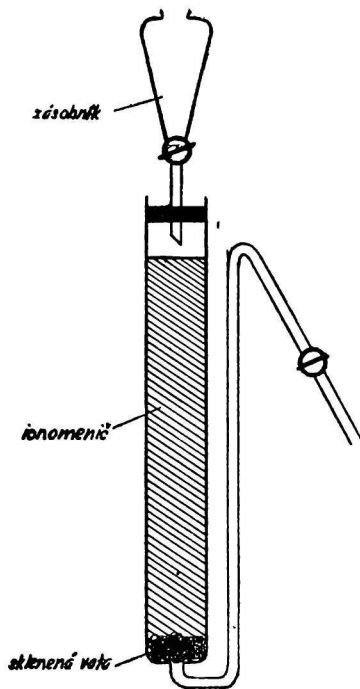


Obr. 2.

Z diagramu vyplýva, že čím väčšie je množstvo extrahovadla a dlhšia extrakčná doba, tým viac Mo prechádza do roztoku. Podobne prechádza zo suchých makovic do extraktu väčšie množstvo Mo na začiatku a menšie ku koncu extrakcie. Týmto spôsobom získané extrakty mierne okyslíme a necháme pretekať cez kolónku (obr. 1), naplnenú vymieňačom iónov.

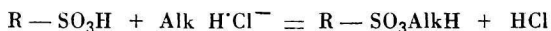
Vymieňače iónov, ktoré sme pri pokusoch používali, boli jednak syntetické katexy a jednak sulfónované uhlie. Vyskúšali sme niekoľko druhov za účelom voľby takého, ktorý by mal najväčšiu afinitu k morfinu, prípadne k ostatným ópiovým alkaloidom. Niektoré výsledky pokusov uvádzame.

Vymieňač iónov sa najprv nabitá destilovanou vodou, potom ním naplníme kolónku a prevedieme ho do H<sup>+</sup>-cyklu. Opatrne a pomaly ho premývame zriedenou kyselinou, v našom prípade sme používali 2%-nú H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Množstvo kyseliny a čas, potrebný na prevedenie do H<sup>+</sup>-cyklu, závisí od druhu vymieňača iónov. Nato znova premyjeme vymieňač iónov destilovanou vodou, aby sme ho zbavili nadbytočnej kyseliny, dotiaľ kým odtekajúci roztok nedáva kyslú reakciu. Nesmie dávať ani pozitívnu reakciu na pozitívne ióny, ktoré by ostali vo vymieňači iónov pri nedokonalom prevedení do H<sup>+</sup>-cyklu. Cez takto upravený vymieňač iónov necháme pretekať extrakt, pričom sledujeme rýchlosť (udáva sa v cm<sup>3</sup>/min.). Čím je rýchlosť menšia, tým je adsorpcia úplnejšia. Ďalej meriame pH extraktu, ktorý prešiel cez vymieňač iónov, a kontrolujeme v ňom množstvo Mo, prípadne ostatných ópiových alkaloidov. Toto robíme analyticky. Farebné reakcie na alkaloidy sa v tomto prípade nedajú použiť, keďže sú extrakty sfarbené farbivami a tieto zakrývajú farbu reakcie. Podobne sa nedá ani kvalitatívne kontrolovať množstvo vymieňačom iónov zachytených alkaloidov srážacími metódami, ako napr. Mayerovým činidlom, pretože v extrakte je koncentrácia alkaloidov veľmi malá a s Mayerovým činidlom dávajú



Obr. 3.

srazeninu aj iné látky v extrakte prítomné. Chemickú reakciu, ktorá prebieha medzi vymieňačmi iónov a alkaloidmi, môžeme si znázorniť týmto spôsobom:



Toto platí v tom prípade, keď u vymieňača aktívna skupina je  $SO_3H$  alkaloid je prítomný vo forme hydrochloridu.

#### Príklad

500 g makovic o obsahu  $4,28^{0/00}$  Mo extrahujeme v perkolátore 12 l destilovanej vody. Extrakcia trvá 48 hodín, pričom 76,9% Mo prejde do extraktu. Obsah nefenolov v suchých makoviciach klesne za extrakcie s  $1,12^{0/00}$  na  $0,04^{0/00}$ . (Pod názvom nefenoly uvádzame ostatné ópiové alkaloidy, ako narkotín, kodeín a ktoré sú prítomné v suchých makoviciach, okrem Mo.)

#### Priebeh extrakcie

Množstvo extraktu	Obsah Mo	Obsah nefenolov
2 600 cm <sup>3</sup>	0,39 <sup>0/00</sup>	0,03 <sup>0/00</sup>
2 000 cm <sup>3</sup>	0,26 <sup>0/00</sup>	0,01 <sup>0/00</sup>
2 000 cm <sup>3</sup>	0,11 <sup>0/00</sup>	0,06 <sup>0/00</sup>
2 000 cm <sup>3</sup>	0,03 <sup>0/00</sup>	—

Pretože takto získaný extrakt obsahuje okrem alkaloidov značné množstvo balastných látok, zahrejeme ho do varu, pričom niektoré z týchto látok skoagulujú a dajú sa odfiltrovať. Toto sa robí z dôvodov, aby niektoré balastné látky, ktoré sú

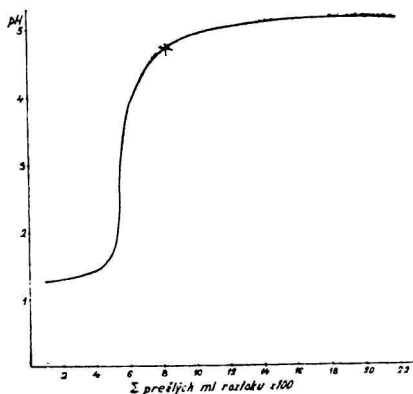
schopné iónizácie, nezmenšovali kapacitu vymieňača iónov, prípadne nesnižovali svojou lepkavosťou pórovitosť vymieňača iónov a tak nezmenšovali jeho adsorpčnú schopnosť.

Takto upravený extrakt necháme pretekať cez kolónu. Rozmery kolónky: priemer 21 mm, výška 245 mm, náplň 50 g FA-KATEX, pH extraktu 5,34.

Tabuľka hodnôt adsorpcie

číslo merania	množstvo $\text{m}^3/\text{min.}$	pH	množstvo prešlých $\text{cm}^3$	$\text{cm}^3$	analýzy
1	6,5	1,4	110	110	Obsah Mo v pôvod-
2	10,0	1,31	152	262	nom extrakte
3	7,0	1,35	104	366	0,39 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>
4	7,5	1,61	112	478	Obsah nefenolov
5	7,0	3,81	104	582	0,03 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>
6	6,5	4,37	94	676	Obsah sušiny 3,6 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>
7	6,5	4,83	110	786	Obsah popola 1,1 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>
8	5,5	4,83	80	866	Obsah Mo po
9	7,0	4,92	103	969	prechode cez
10	7,5	4,96	138	1107	vymieňač iónov
11	11,0	5,10	166	1273	v extrakte 0,25 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>
12	7,5	5,08	115	1388	Obsah nefenolov
13	9,5	5,08	116	1504	0,01 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>
14	8,5	5,11	128	1632	Obsah sušiny 3,2 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>
15	8,5	5,18	144	1776	Obsah popola 0,8 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>
16	7,5	5,18	125	1901	
17	6,5	5,20	115	2016	
18	4,5	5,19	134	2150	

pH sa meralo sklenenou elektródou elektrónkovým pH-metrom *Jouan*. Závislosť zmeny pH od množstva extraktu, prejdeného cez vymieňač iónov, môžeme si znázorniť graficky.



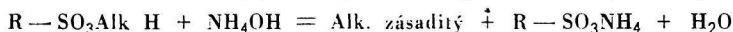
Obr. 4.

Možno teda na základe pH pri uvedenom katexe stanoviť maximálnu hranicu väzby alkaloidov. Podobné pokusy sa robily so sulfónovaným uhlím a s niektorými inými katexami. Pomerne z malej afinity katexu FA a Mo vyplýva, že sa na izoláciu alkaloidov z makovicových extraktov nemôže úspešne použiť, pretože viaže prevažne minerálne látky v extrakte prítomné. Niektoré druhy vymieňačov iónov majú však

veľkú afinitu k Mo a viažu až 50 Mo-zásady na 100 g svojej váhy. Keďže práca uvedenými vymieňači iónov nevykazuje podstatné zmeny, neuvádzame ju v texte.

### *Izolácia alkaloidov z vymieňačov iónov*

Po skončení adsorpcie sa vymieňač iónov premyje destilovanou vodou, aby sa zbavil nadbytočných extraktov, ktoré ostali vo vymieňači iónov a prítomnosť ktorých by sťažovala izoláciu alkaloidov v kryštalickej forme. Nato sa nabobtná 25%-ným amóniakom na niekoľko hodín, pričom prebieha regenerácia Mo podľa tejto schémy:



Z vymieňača iónov uvoľnený alkaloid sa vyextrahuje teplým metanolom, prípadne etanolom. Po vákuovom zahustení alkoholu sa dá z neho získať čistý Mo.

#### *Porovnanie výsledkov získavania Mo protiprúdovou extrakciou za použitia vymieňačov iónov*

	protiprúdové extrakcie	vymieňače iónov
adsorpcia Mo v %	70,8	95,4—100
regenerácia Mo v %	79,8	83,9— 98
čistota Mo v %	82,5	93,4

Pri protiprúdovej extrakcii sa na adsorpciu použila smes trichlór-etylén + pribudlina v pomere 1 : 1, pričom pH extraktu bolo 9,7.

### **Súhrn**

V krátkosti sme uviedli výsledky pokusov izolácie ópiových alkaloidov z vodných extraktov suchých makovic pomocou vymieňačov iónov. Len niektoré druhy katechov majú dostatočnú afinitu k ópiovým alkaloidom v tomto prostredí. Získavanie ópiových alkaloidov z opísaného materiálu uvedeným spôsobom má mnoho výhod oproti iným izolačným postupom, lebo v tomto prípade nízka koncentrácia alkaloidov v extraktoch (0,3—0,4‰) nie je na závalu dobrým výťažkom a nie je príčinou strát priebehom izolačného procesu. Podobne sa ostatné ópiové alkaloidy (najmä narkotín a prirodzený kodeín dajú experimentálne dobre oddeliť od morfínu). Alkaloidy získané týmto jednoduchým spôsobom sú čistejšie ako alkaloidy získané inými pracovne složitejšími postupmi.

*Časť experimentálnych prác vykonaly: Branišová, Němethová, Školníková.*

#### *Применение заместителей ионов при изоляции алкалоидов опия*

Иосиф Томко

Исследовательский фармацевтический и биохимический институт  
в Братиславе

#### **Выводы**

Мы в краткости привели результаты опытов изоляции алкалоидов опия из водных экстрактов сухих маковок при помощи заместителей ионов. Только некоторые сорта катехсов в этой среде имеют достаточное сродство с алкалоидами опия. Приготовление алкалоидов опия из вышеприведенного материала нами предложенным способом имеет ряд преимуществ перед другими про-

цессами изоляции, так как в данном случае низкая концентрация алкалоидов в экстрактах (0,3-0,4%) не препятствует хорошему выходу и не является причиной потерь при изоляционном процессе. Так же хорошо можно экспериментально произвести разделение отдельных алкалоидов опиума (главным образом наркотина и естественного кодеина) от морфина. Алкалоиды, приготовленные этим простым путем более чисты, чем алкалоиды, приготовленные другими, более сложными приемами.

Поступило в Редакцию 24-го апреля 1952 г.

## ANWENDUNG VON IONENAUSTAUSCHERN ZUR ISOLIERUNG VON OPIUMALKALOIDEN

JOSEPH TOMKO

*Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie in Bratislava*

### Zusammenfassung

Es werden in Kürze die Versuchsergebnisse der Isolierung von Opiumalkaloiden aus Wasserextrakten von trockenen Mohnköpfen mittels Ionenaustauscher angeführt. Nur einige Arten von Kationaustauschern verfügen über eine genügende Affinität zu Opiumalkaloiden in dieser Umgebung. Die Gewinnung von Opiumalkaloiden aus erwähntem Material mittels dieser Methode hat mehrere Vorteile vor anderen Isolierungsmethoden, da in diesem Falle die Erträge durch die niedrige Konzentration der Alkaloide in den Extrakten (0,3—0,4%) nicht beeinträchtigt werden und keinerlei Verluste während der Isolierung entstehen. Auch die Teilung von anderen Opiumalkaloiden (hauptsächlich von Narcotin und natürlichem Codein) kann experimentell erfolgreich durchgeführt werden. Mittels dieser einfachen Methode gewonnene Alkaloide sind reiner als durch andere, kompliziertere Methoden erhaltene.

*In die Redaktion eingelangt den 24. IV. 1952*

### LITERATURA

1. Way J. T., J. Royl Agr. Soc. *11*, 313, (1850); *13*, 123 (1852).
2. Thompson H. S., J. Royl Agr. Soc. *11*, 68 (1850).
3. Pogg. Ann. Physik Chemie *103*, 126 (1858).
4. Gans R., Jahrb. kgl. preuss. geol. Landesanstalt *26*, 179 (1905); *27*, 63 (1906). Gans R., DRP 174 097 (1915).
5. Liebknecht O., USP 2 191 060 (1940).  
Smith P., USP 2 191 063 (1940); USP 2 205 635 (1940).  
Griessbach R., Angew. Chemie *52*, 215 (1939).
6. Kunin R., Myers R. J., *Ion exchange Resins*, New York, 5—25 (1950).
7. Lloyd J. U., USP 1 300 747 (1919).
8. Fink H., USP 2 072 089 (1937).
9. Applezweig N., J. Am. Chem. Soc. *66*, 1990 (1944).  
Applezweig N., Ronzone S. R., Ind. Eng. Chem. *38*, 576 (1946).  
Applezweig N., Ind. Eng. Chem. *18*, 82 (1946).  
Applezweig N., Nachod F. C., *Ion Exchange Recovery of Alkaloids*, 351; z knihy F. C. Nachod, *Ion Exchange. Theory and Application*, New York 1949.
10. Ostatná v texte nečíslovaná literatúra:  
Schwyzer J., *Die Fabrikation der Alkaloide*, Berlin 1927.  
Cvet M. S., *Chromatografický adsorpční analyz*, Moskva 1946.  
Rjabčikov D. J., Terenteva J. A., *Uspechi chimii* *19*, 220 (1950).  
Dickel G., Titzmann K., Angew. Chemie *63*, 450 (1951).  
Selke W. A., Bliss H., Chem. Eng. Progress *47*, 529 (1951).  
Drevon B., Bull. Soc. chim. France *7*, 732 (1940).