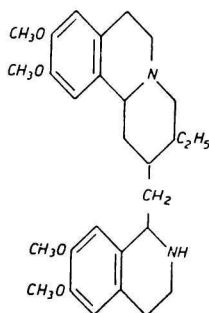


SYNTÉZA NIEKTORÝCH DERIVÁTOV ALKALOIDOV (VII)

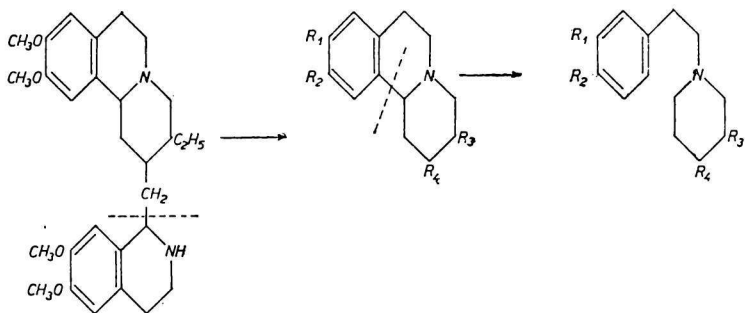
L. DÚBRAVKOVÁ, I. JEŽO, P. ŠEFČOVIČ, Z. VOTICKÝ
Oddelenie farmaceutickej chémie a biochémie Chemického ústavu
Slovenskej akadémie vied v Bratislave

Chemická konštitúcia emetínu bola potvrdená iba nedávno, hoci jeho významné farmakodynamické vlastnosti často podnietili snahy v tomto smere. Totálnu syntézu racemického emetínu prvýkrát vykonal N. A. Preobraženskij a spol. [1]. Z význačnejších prác, ktoré sa touto alebo podobnou problematikou zaoberali, treba spomenúť syntézu (\pm)-rubremetíniumbromidu, ktorú vykonal A. R. Battersby a spol. [2], ďalej syntézu M. Pailera a spol. [3], ktorí pripravili *d,l*-C-bisnordehydroemetín, a napokon prácu japonských autorov [4] o *d,l*-C-trisnoremetíne.

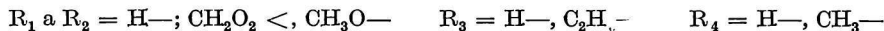
Zaujímavé a svojím charakterom skutočne výnimočné farmakodynamické vlastnosti emetínu, pri ktorom sa zistil zriedkavý výskyt dvoch pôsobení, a to jednak emetického, resp. expektoračného, jednak antidyzentrického, viedli k snahám pripraviť niektoré deriváty emetínu [5]. Zdá sa nám pravdepodobné, že pri emetíne, ktorého vzorec je



nie je jeho *l*-substituovaná tetrahydroizochinolinová zložka tou časťou molekuly, ktorá by vyvolávala charakteristické farmakodynamické pôsobenia. Všetky deriváty odvodené od tetrahydroizochinolínu patria k látkam, prejavujúcim fyziologickú účinnosť v živom organizme v celkom iných smeroch, veľmi často pôsobiacich na vegetatívny nervový systém. Tak isto nie je pravdepodobné, že pôsobenie expektoračné, ako aj chemoterapeutické pri amébovej dyzentérii je podmienené zhodnými faktormi. Preto sa domnievame, že pre vysvetlenie závislostí medzi chemickou konštitúciou emetínu a jeho fyziologickým pôsobením je účelnejšie venovať pozornosť chinolidínovej zložke molekuly; snažili sme sa preto pripraviť niektoré jej jednoduchšie deriváty typu terciárnych báz, ktorých štruktúru možno z pôvodnej molekuly emetínu ľahko odvodiť:



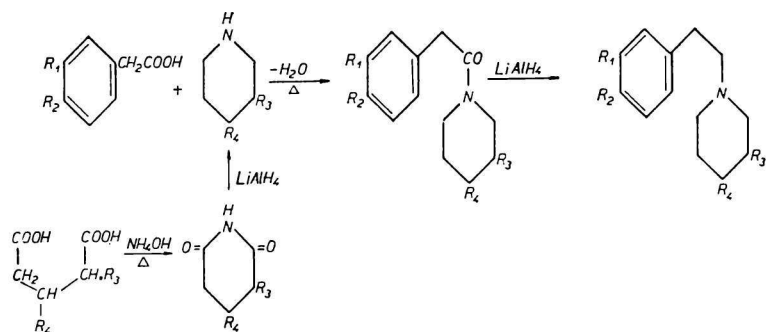
kde



O vlastnom zhodnotení týchto látok po stránke farmakologickej sa zmieniame na inom mieste vzhľadom na to, že uvedené látky javia aj zaujímavé a dosť zložité centrálne podmienené pôsobenie. V tab. 4 uvádzame iba stanovenie toxicity, vyjadrené v hodnotách LD_{50} , a to preto, lebo takmer všetky zistené hodnoty sú dosť blízke toxicite prirodzeného emetínu, ktorého $\text{LD}_{50} = 20,2 \text{ mg/kg}$ (stanovené na myšiach).

Zatiaľ možno konštatovať, že vlastnosti týchto látok sa po stránke farmakologickej značne líšia od vlastností emetínu. K odpovedi na danú otázku sa ešte vrátíme.

Uvedené látky sa synteticky pripravili takto: Termickým rozkladom solí kyseliny fenyloctovej, resp. jej derivátov s príslušnými piperidínovými derivátmi sa získajú požadované piperididy, ktoré po redukcii s LiAlH_4 prechádzajú na očakávané terciárne bázy:



Pokusná časť

Všetky body varu a body topenia sú nekorigované.

Substituované glutarimidy

Tieto zlúčeniny sa pripravili rozkladnou destiláciou amónnych solí príslušných glutarových kyselín, pričom sa namerali hodnoty uvedené v tab. 1.

Tabuľka 1

	b. v./mm Hg	b. t.	analýza produktu		výťažok
			N _t	N _n	
β -metylglutarimid	279—281°/764	140—141°	11,01 %	11,14 %	63 %
α -etylglutarimid	279—281°/756	39—91°	9,92 %	10,01 %	60 %
β -metyl- α -etylglutarimid [6]	280—282°/758	93—95°	9,02 %	9,05 %	60 %

Získané produkty sa na analýzu prekryštalovali z éteru a petroléteru. Pre β -metyl- α -etylglutarimid udáva literatúra [6] dva body topenia, a to 92 °C a 102 °C.

Substituované piperidíny

Roztok 0,092 mólu príslušného glutarimidu v 350 ml absolútneho éteru sa po kvapkách pridá do suspenzie 8,04 g (0,212 mólu) LiAlH₄ v 200 ml absolútneho éteru. Po skončení pridávania sa reakčná zmes mieša ešte 1 hodinu, potom sa rozloží prídavkom vody, silne zalkalizuje pridaním 30 ml 50 % NaOH, éterová vrstva sa oddektantuje, vodná sa ešte raz vyextrahuje éterom, spojené extrakty sa vysušia tuhým KOH a po oddestilovaní rozpúšťadla sa frakciujú, čím sa získa príslušný substituovaný piperidín vo výťažkoch 40—50 % (pozri tab. 2).

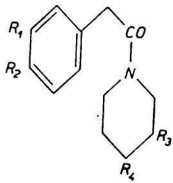
Tabuľka 2

	b. v./mm Hg	analýza produktu		výťažok	údaje v literatúre
		N _t	N _n		
γ -pipekolín	132—134°/756	14,12 %	14,15 %	43 %	126,5—129° (kor.) [7]
β -etylpipepidín	151—152°/755	12,37 %	12,40 %	49 %	148—150° [8] 152,6° (kor.) [9].
β -kopelidín	177—179°/755	11,01 %	11,13 %	42 %	175—180° [10] 63—65°/12 mm Hg [11]

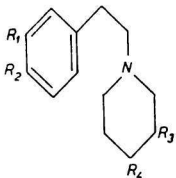
Substituované fenylacetylpipepididy

Roztok 0,12 mólu piperidínu alebo jeho homológu v 60 ml dekalínu sa prileje do tepleho roztoku 0,1 mólu kyseliny fenylactovej alebo substituovanej kyseliny fenylactovej v 75 ml dekalínu. Po polhodinovom státi sa reakčná zmes pozvoľna zahrieva, pričom sa najprv azeotropicky oddestiluje voda, až sa dosiahne bod varu dekalínu, keď sa zahrievanie preruší, reakčná zmes sa ochladí, nadbytok dekalínu sa vákuovo oddestiluje, destilačný zvyšok sa rozpustí v 250 ml éteru, roztok sa najprv dvakrát pretrepe 30 ml 10 % roztoku sódy, potom dvakrát 50 ml vody, vysuší sa bezvodým Na₂SO₄ a po odstránení éteru sa vákuovo frakciuje, čím sa získa požadovaný piperidid vo výťažkoch 40—65 % (tab. 3).

Tabuľka 3

	b. v./mm Hg	analýza produktu		výťažok
		N _t	N _n	
R ₁ = R ₂ = H— R ₃ = R ₄ = H—	180—182°/9	6,89 %	7,00 %	65 %
R ₁ , R ₂ = CH ₂ O ₂ < R ₃ = R ₄ = H—	195—197°/0,3	5,66 %	5,69 %	41 %
R ₁ = R ₂ = CH ₃ O— R ₃ = R ₄ = H—	197—199°/0,3	5,32 %	5,38 %	42 %
R ₁ = R ₂ = R ₃ = H— R ₄ = CH ₃ —	182—183°/9	6,44 %	6,51 %	43 %
R ₁ , R ₂ = CH ₂ O ₂ < R ₃ = H—; R ₄ = CH ₃ —	167—168°/0,03	5,36 %	5,27 %	40 %
R ₁ = R ₂ = CH ₃ O— R ₃ = H—; R ₄ = CH ₃ —	186—188°/0,4	5,05 %	5,15 %	51 %
R ₁ = R ₂ = CH ₃ O— R ₃ = C ₂ H ₅ —; R ₄ = H—	198—201°/0,5	4,94 %	4,99 %	62 %
R ₁ = R ₂ = CH ₃ O— R ₃ = C ₂ H ₅ —; R ₄ = CH ₃ —	197—199°/0,1	4,58 %	4,63 %	51 %

Tabuľka 4

	b. v./mm Hg	b.t. HCl	analýza produktu		výťažok	LD ₅₀ mg/kg
			N _t	N _n		
R ₁ = R ₂ = H— R ₃ = R ₄ = H—	129—131°/9	228—229°	7,40%	7,50%	83 %	6,2
R ₁ , R ₂ = CH ₂ O ₂ < R ₃ = R ₄ = H—	121—123°/0,4	215—216°	6,00%	6,07%	80 %	25,7
R ₁ = R ₂ = CH ₃ O— R ₃ = R ₄ = H—	183—185°/9	210—211°	5,61%	5,54%	77 %	30,5
R ₁ = R ₂ = R ₃ = H— R ₄ = CH ₃ —	130—131°/10	260,5—261,5°	6,89%	6,81%	83 %	19
R ₁ , R ₂ = CH ₂ O ₂ < R ₃ = H—; R ₄ = CH ₃ —	115—117°/0,06	234—235°	5,66%	5,70%	79 %	23
R ₁ = R ₂ = CH ₃ O— R ₃ = H—; R ₄ = CH ₃ —	135—137°/0,1	204—205°	5,32%	5,40%	83 %	53
R ₁ = R ₂ = CH ₃ O— R ₃ = C ₂ H ₅ — R ₄ = H—	145—147°/0,2	188—189°	5,05%	5,12%	74 %	33,5
R ₁ = R ₂ = CH ₃ O— R ₃ = C ₂ H ₅ — R ₄ = CH ₃ —	130—132°/0,01	173—174°	4,80%	4,88%	82 %	30,5

Substituované N-β-fenyletylpiperidíny

Do suspenzie 0,13 mólu LiAlH_4 v 200 ml absolútneho éteru sa po kvapkách pridá roztok 0,1 mólu príslušného piperididu v 250 ml absolútneho éteru. Po skončení pridávania sa reakčná zmes zahrieva 1 hodinu pod spätným chladičom, po ochladení sa nadbytok LiAlH_4 rozloží najprv pridaním vody, potom sa reakčná zmes silne zalkalizuje prídavkom 50 ml 50 % NaOH . Po dvadsaťminútovom miešaní sa éterová vrstva oddektuje, vodná sa vyextrahuje éterom a spojené extrakty sa vysušia tuhým KOH . Po oddestilovaní rozpúšťadla sa destilačný zvyšok vákuovo frakciuje, čím sa získa požadovaný produkt vo výťažkoch 70—83 % (pozri tab. 4).

Ďakujeme inž. J. Beichtovi za vykonanie analytických prác a MUDr. F. Seleckému za stanovenie toxicít konečných produktov.

Súhrn

Opísali sme syntézu niektorých substituovaných N-β-fenyletylpiperidínov, ktorých štruktúru možno odvodiť z molekuly emetínu.

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ (VII)

Л. ДУБРАВКОВА, И. ЕЖО, П. ШЕФЧОВИЧ, З. ВОТИЦКИ
Химический институт Словацкой Академии Наук в Братиславе

Выводы

Был описан синтез некоторых N-β-фенилэтил-пиперидинов, структуру которых можно вывести из молекулы эметина.

Поступило в редакцию 31. V. 1955

SYNTHESE EINIGER ALKALOIDDERRIVATE (VII)

L. DÚBRAVKOVÁ, I. JEŽO, P. ŠEFČOVIČ, Z. VOTICKÝ

Abteilung für pharmazeutischen Chemie und Biochemie
des Chemischen Instituts an der Slowakischen Akademie der Wissenschaften in Bratislava

Zusammenfassung

Die Autoren beschrieben die Synthese einiger N-β-Phenyläthylpiperidine, deren Struktur man aus dem Molekül des Emetins ableiten kann.

In die Redaktion eingelangt den 31. V. 1955

LITERATÚRA

1. Jestignejeva R. P., Livšic R. S., Bajnova M. S., Zacharkin L. I., Preobraženskij N. A., *Ž. obšč. Chim.* 22, 1467—1477 (1952). 2. Battersby A. R., Openshaw H. T., Wood H. C. S., *J. chem. Soc.* 1953, 2463—2470. 3. Pailer M., Schneglberger K., Reifschneider W., *Monatsh. Chem.* 83, 513—522 (1952).

4. Sugasava S., Oka K., Pharm. Bull. Japan 1, 188 (1953). 5. Barbier A. M., Rumpf P., Bull. Soc. chim. France (5), 20, 293—296 (1953). 6. Michael A., Ross J., J. am. chem. Soc. 53, 1166 (1931). 7. Ladenburg A., Lieb. Ann. 247, 69 (1888). 8. Koenigs W., Ber. 40, 3204 (1907). 9. Ladenburg A., Lieb. Ann. 301, 149 (1898). 10. Koenigs W., Bernhardt K., Ber. 38, 3042 (1905). 11. de Montmollin M., Martenet M., Helv. chim. Acta 12, 608 (1929).

Došlo do redakcie 31. V. 1955

PŘÍSPĚVEK K ODMĚRNÉMU STANOVENÍ THALLIA

A. JÍLEK, J. BRANDŠTETR, M. KŘIVÁNEK

Velký počet prací zvláště z posledních let, věnovaných kvantitativnímu stanovení thallia, svědčí o snaze vypracovat rychlé a spolehlivé stanovení tohoto prvku. V tomto pojednání podáváme jednak rozbor odměrných stanovení, jímž je v praxi většinou dávána přednost pro jednoduchost a rychlost provedení, a dále navrhuje nový způsob manganometrického stanovení, který poskytuje přesné výsledky i při mikrotitraci 1 mg thallia.

Odměrná stanovení thallia jsou založena z velké většiny na oxydaci kationtu Tl^+ na Tl^{3+} podle obecné rovnice:



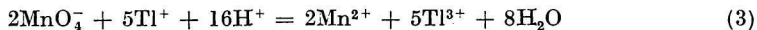
Jako oxydovadel se užívá odměrných roztoků manganistanu, síranu ceričitého, bromičnanu, jodičnanu i některých dalších.

Na oxydačních vlastnostech kationtu Tl^{3+} je založeno jodometrické stanovení thallia podle rovnice:



kteří však vyžaduje předchozí oxydaci jednomocného thallia na trojmocné.

Z metod založených na oxydaci Tl^+ je v literatuře považována za nejpřesnější titrace bromičnanem [1, 2]. Stanovení manganistanem draselným v prostředí zředěné kyseliny solné podle rovnice:



má řadu nedostatků, které souhrnně již řešili A. Jílek a J. Lukas [3].

V tomto pojednání navrhuje stanovení Tl^+ manganistanem v kyselém prostředí za přítomnosti bromidu draselného, které je v podstatě bromometrickou titrací.

Podle údajů v literatuře [4] má normální redox potenciál reakce (1) hodnotu $-1,25$ V, tedy poměrně značně vysokou. Různými autory bylo však zjištěno, že v přítomnosti zředěné kyseliny solné [5, 6] nebo v přítomnosti bromidu draselného [7] se jeho hodnota sníží přibližně na $-0,8$ V, což svědčí o vzniku komplexních chlorothallitanů, $TlCl_4^-$, nebo bromothallitanů, $TlBr_4^-$. Poněvadž redox potenciál systému

