

ALKALOIDY VO *VERATRUM ALBUM LOBELIANUM* (II) RUBIJERVÍN A IZORUBIJERVÍN

J. TOMKO, B. DVOŘÁKOVÁ, Š. BAUER, J. MOKRÝ

Oddelenie farmaceutickej chémie a biochémie Chemického ústavu Slovenskej akadémie vied v Bratislave

V prvom príspevku [14] sme opísali izoláciu a oddeľovanie jervínu a pseudojervínu od ostatných alkaloidov z *Veratrum album* L. Rastlina pochádza z Čerhovského pohoria na východnom Slovensku. V tejto práci sa zapodieваме izoláciou a oddeľovaním rubijervínu od izorubijervínu z drogy *Veratrum album* za použitia roztrepávania (craigovania).

Rubijervín prvýkrát izoloval Wright [1] z *Veratrum album* a *Veratrum viride*. Jeho prítomnosť v bavorskej kýchavici dokázal Poethke [2]. Jacobs a spolupracovníci [3] izolovali z *Veratrum album* a *Veratrum viride* okrem rubijervínu aj izorubijervín.

Konštitúciou uvedených alkaloidov sa po druhej svetovej vojne zaoberali viacerí autori [4—13].

Pri izolácii a oddelení alkaloidov z našej drogy sa postupovalo podľa schémy na str. 543.

Frakcia A a B obsahuje prevažne jervín [14]. Hydrochloridy alkaloidov rozpustené v zriedenej HCl sa po prevedení na bázy extrahujú chloroformom. Chloroform sa alebo oddestiluje do sucha vo vákuu a získa sa frakcia C, alebo sa extrahuje 5 % kyselinou octovou, pričom sa alkaloidy rozdeľia na frakciu Z a CH.

Pri roztrepávaní frakcie C v konjugovanom systéme 5 % kyselina octová — chloroform váhová krivka mala tri maximá ($G < 0,1$; $G = 0,8$; $G \doteq 6,3$); pozri diagram 1. Po spojení frakcií z roztrepávačiek 0—5 získa sa zmes amorfnych alkaloidov. Opakovaným roztrepávaním frakcie 6—17 sa získal izorubijervín, zatiaľ čo frakcia 18—24 poskytla rubijervín (diagram 2).

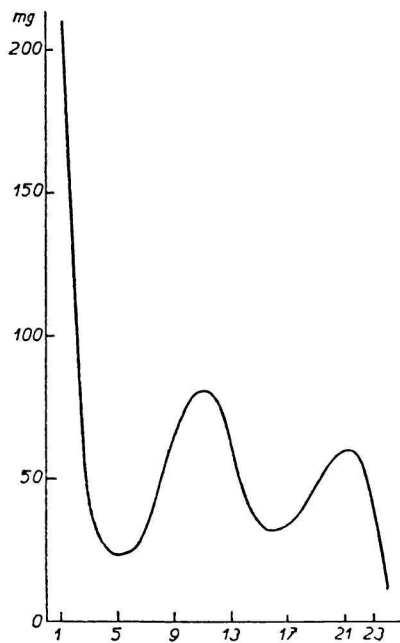
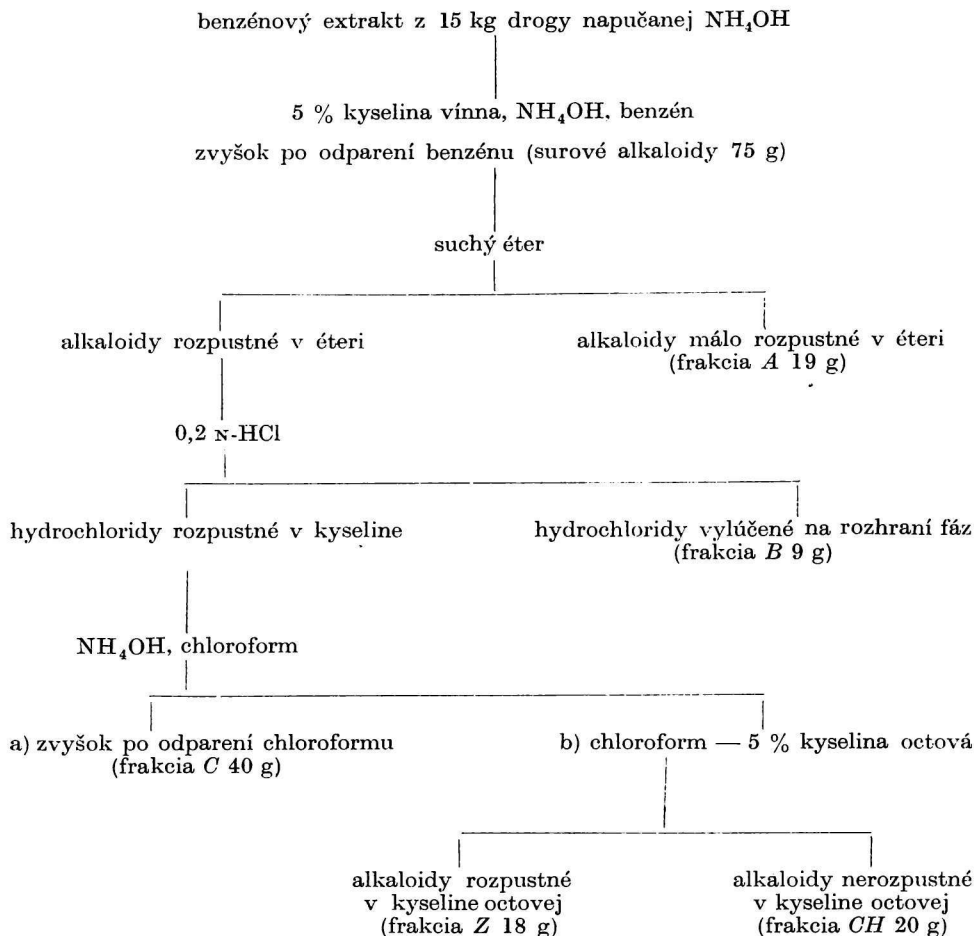


Diagram 1. Roztrepávanie frakcie C v konjugovanom systéme CHCl_3 — 5 % CH_3COOH .

Schéma izolácie alkaloidov z *Veratrum album* L.

Podľa dosiahnutých výsledkov frakcia Z by mala obsahovať rubijervín a izorubijervín, čo sa aj roztrepávaním potvrdilo (diagram 3). Izorubijervín kryštaluje z etanolu v dvoch rozličných kryštalografických sústavách [3]: z koncentrovaných roztokov v podobe ihličiek, kým zo zriedených roztokov vo forme kociek.

Experimentálna časť

Body topenia sú nekorigované.

Látky pre analýzu sa sušili vo vákuu pri 0,1 mm Hg a 100 °C nad P_2O_5 do konštantnej váhy. Molekulové váhy sa stanovili po rozpustení látky v chloroforme titráciou 0,01 N- HClO_4 v dioxáne; faktor = 0,969 na metyloranž [15].

Z 15 kg drogy po oddelení frakcií A a B [14] zostávajú vo vode rozpustné hydrochloridy. 1000 ml 0,2 N-HCl obsahujúcej ca 45 g alkaloidov sa za chladenia zalkalizuje NH_4OH

na pH 9 (t max. 10°C) a alkaloidy sa vyextrahujú chloroformom. Chloroform sa premyje destilovanou vodou, vysuší bezvodým Na_2SO_4 a spracuje sa na frakciu C alebo na frakciu Z a CH .

Frakcia C : Chloroformový roztok sa vákuovo oddestiluje z vodného kúpeľa (t max. 50°C pri 12 mm Hg). Zvyšok sa prevedie do penovitej konzistencie, pričom sa získa 40 g zmesi alkaloidov.

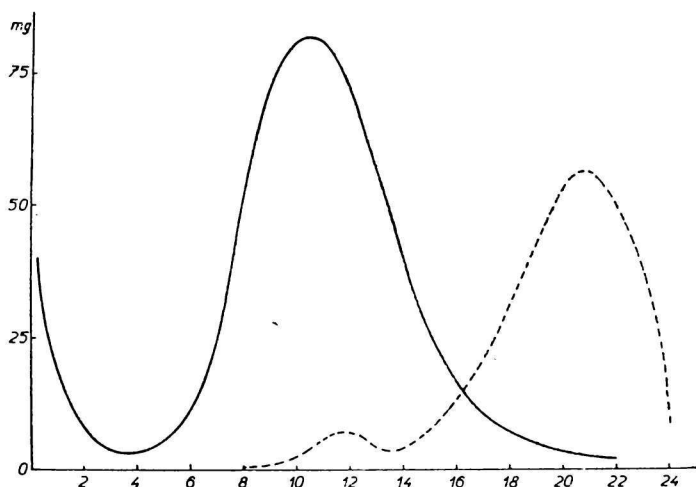


Diagram 2. Systém CHCl_3 — 5 % CH_3COOH .

———— izorubijervín (roztrepávaním frakcie 6—17 z diagramu 1)
 ---- rubijervín (roztrepávaním frakcie 18—24 z diagramu 1)

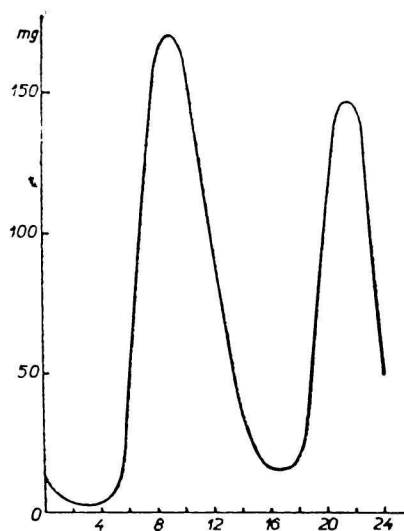


Diagram 3. Roztrepávanie frakcie Z v konjugovanom systéme CHCl_3 — 5 % CH_3COOH .

Frakcia Z a CH: Chloroformový roztok sa extrahuje 20 x 20 ml 5 % kyseliny octovej. Kyselina octová sa NH_4OH zalkalizuje na pH 9 a bázy sa znovu vyextrahujú do chloroformu. Tento po premytí vodou a vysušení sa vákuove oddestiluje z vodného kúpeľa (t max. 50 °C pri 12 mm Hg. výťažok 19 g). Získaná zmes sa prekryštaluje z acetónu (frakcia Z).

Acetáty alkaloidov rozpustené v chloroforme sa 0,5 %-ným NH_4OH prevedú na bázy. Chloroform sa premyje destilovanou vodou, vysuší Na_2SO_4 a po oddestilovaní do sucha sa získa zmes amorfných alkaloidov (frakcia CH). Výťažok je 20 g.

Oddelovanie alkaloidov roztrepávaním

Roztrepávanie sa robilo na automatickej Craigovej aparátúre v Metzschovej úprave [16]. Používal sa konjugovaný systém 5 % kyselina octová — chloroform s objemami jednotlivých fáz 25 ml a s posuvnou hornou fázou. Roztrepávačky sa označili 0—24 a naplnili sa 25 ml chloroformu. Látka sa pridala do nulte roztrepávačky. Po 24 posunoch základného roztrepania sa horné vrstvy zalkalizovali NH_4OH a bázy sa vyextrahovali do chloroformu. Chloroformová vrstva sa oddelila, prefiltrovala a z odvážených kadičiek odparila do sucha. Po vysušení sa jednotlivé frakcie odvážili. Získané výsledky sa vyhodnotili graficky.

Príprava rubijervínu a izorubijervínu z frakcie C

2 g látky z frakcie C sa po roztrepaní uvedeným spôsobom rozdelili podľa váhovej krivky (diagram 1).

Spojením frakcií z roztrepávačiek 6—17 (dovedna 0,6101 g) a opätovným roztrepaním (diagram 2) sa z roztrepávačiek 8—16 získa po kryštalizácii z acetónu 219 mg izorubijervínu.

B. t. 237 °C, $[\alpha]_D^{23} = +7,5$, $c = 0,8153$ abs. EtOH.

Látka nejavila depresiu bodu topenia s izorubijervínom získaným z frakcie Z.

Spojením frakcií 18—24 (dovedna 0,3411 g) sa po opakovanom roztrepávaní získa z roztrepávačiek 15—24 rubijervín, ktorý po prekryštalovaní z etanolu sa premyje éterom. Výťažok je 59,8 mg, b. t. 239 °C, $[\alpha]_D^{23} = +17,5$, $c = 0,714$ abs. EtOH.

Látka nejavila depresiu bodu topenia s rubijervínom získaným z frakcie Z.

Príprava rubijervínu a izorubijervínu z frakcie Z

1,62 g alkaloidov z frakcie Z sa rozpustí v 25 ml chloroformu a ako v predchádzajúcom prípade sa roztrepáva v systéme 5 % kyselina octová — chloroform.

Grafické vyhodnotenie roztrepávania je na diagrame 3.

Z frakcie 6—15 z chloroformu získané kryštály sa premyjú acetónom a prekryštalujú z 96 %-ného etanolu.

Výťažok je 350 mg izorubijervínu, ktorý sa dobre rozpúšťa v chloroforme a v etanole, menej v acetóne.

Frakcia 20—24 sa po zalkalizovaní NH_4OH extrahuje zmesou chloroform — etanol 1 : 1. Po oddestilovaní organického rozpúšťadla sa látka prekryštaluje z etanolu a kryštály sa premyjú éterom.

Získaný alkaloid je rubijervín. Dobre sa rozpúšťa v etanole a v acetóne, málo v chloroforme a zle v éteri.

Identifikácia získaných látok

<i>Izorubijervín</i>	nájdené	v literatúre udané, resp. vypočítané
bod topenia (°C)	237	230—237 [3]
$[\alpha]_D^{23}$	+7,5° c = 0,8153 abs. EtOH	+6,5° EtOH [3]
molekulová váha pre $C_{27}H_{43}O_2N$	415,97 návažok 9,555 mg spotreba 2,37 ml 0,01 N-HClO ₄ 414,98 návažok 9,972 mg spotreba 2,48 ml 0,01 N-HClO ₄	413,62
elementárna analýza pre $C_{27}H_{43}O_2N$	C = 78,07 % H = 10,32 % N = 3,37 %	78,41 % 10,48 % 3,39 %
<i>Rubijervín</i>		
bod topenia (°C)	237—239	240—242 [3]
$[\alpha]_D^{23}$	+17,5° c = 0,714 abs. EtOH	+19° EtOH [3]
elementárna analýza	C = 78,62 % H = 10,58 % N = 3,43 %	78,41 % 10,48 % 3,39 %

Dakujeme inž. J. Beichtovi za analýzy získaných produktov.

Súhrn

Opísali sme izoláciu a oddeľovanie rubijervínu a izorubijervínu z *Veratrum album* L., ktorá rastie na východnom Slovensku. Oddeľovalo sa pomocou roztrépávania v systéme 5 % kyselina octová — chloroform.

АЛКАЛОИДЫ В *VERATRUM ALBUM LOBELIANUM* (II) РУБИЕРВИН И ИЗОРУБИЕРВИН

И. Томко, Б. Дворжакова, Ш. Бауэр, И. Мокри

Отделение фармацевтической химии и биохимии Химического института
Словацкой Академии Наук в Вратиславе

Выводы

Описана изоляция и деление рубиервина и изорубиервина из *Veratrum album Lobelianum* растущем на восточной Словакии. Их деление произвелось методом противоточного распределения в системе 5 % уксусная кислота — хлороформ.

Поступило в редакцию 30. 3. 1957 г.

ALKALOIDE DES *VERATRUM ALBUM LOBELIANUM* (II)
RUBIJERVIN UND ISORUBIJERVIN

J. TOMKO, B. DVOŘÁKOVÁ, Š. BAUER, J. MOKRÝ

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

Zusammenfassung

Die Autoren beschrieben die Isolierung und Trennung des Rubijervins und Isorubijervins aus *Veratrum album* var. *Lobelianum*, des Weissen Niesswurz, der in der Ostslowakei wächst. Die Trennung der beiden Stoffe wurde durch Verteilungsverfahren im System 5 %-ige Essigsäure — Chloroform durchgeführt.

In die Redaktion eingelangt den 30. 3. 1957

LITERATÚRA

1. Wright C. R. A., Luff A. P., J. chem. Soc. 35, 405 (1879). — 2. Poethke W., *Die Alkaloide von Veratrum album*. Habilitačná práca, Leipzig. — 3. Jacobs W. A., Craig L. C., J. biol. Chem. 148, 41, 51, 57 (1943). — 4. Jacobs W. A., Craig L. C., J. biol. Chem. 159, 617 (1945). — 5. Jacobs W. A., Craig L. C., J. biol. Chem. 152, 641 (1944). — 6. Sato Y., Jacobs W. A., J. biol. Chem. 173, 623 B (1949). — 7. Jacobs W. A., Sato Y., J. biol. Chem. 191, 63 (1951). — 8. Weisenbourn F. L., Burn D., J. am. chem. Soc. 75, 359 (1953). — 9. Burn D., Rigby W., Chem. Ind. 1952, 668. — 10. Burn D., Rigby W., J. chem. Soc. 1953, 963.
11. Pelletier S. W., Jacobs W. A., J. am. chem. Soc. 74, 4218 (1952). — 12. Pelletier S. W., Jacobs W. A., J. am. chem. Soc. 75, 4442 (1953). — 13. Súhrnné prehľady: Henry T. A., *The plant Alkaloids*, London 1949; Boit H. C., *Fortschritte der Alkaloidchemie seit 1933*, Berlin 1950; Manske R. H. F., Holmes H. L., *The Alkaloids III*, New York 1952. — 14. Tomko J., Dvořáková B., Bauer Š., Mokřý J., Chem. Zvesti 10, 628—648 (1956). — 15. Bräuniger G., Borgwardt G., *Die Pharmazie* 10, 591—596 (1955). — 16. Metzsch F. A., *Chemie-Ing.-Techn.* 25, 66 (1953).

Došlo do redakcie 30. 3. 1957