

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY 64757

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 27.XII.1968 (P 130 879)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 28.IV.1972

Kl. 12 p, 13

MKP C 07 g, 5/00

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Piotr Żurawski, Feliks Kaczmarek

Właściciel patentu: Instytut Przemysłu Zielarskiego, Poznań (Polska)

Sposób otrzymywania bromku N-butyloskopolaminy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania bromku N-butyloskopolaminy przez alkilowanie skopolaminy bromkiem butylu w środowisku rozpuszczalnika gwarantującego szczególnie szybki przebieg procesu alkilowania oraz jego dobrą wydajność.

Dotychczasowe prace badawcze w tym przedmiocie wskazują na duże trudności w alkilowaniu skopolaminy ze względu na dużą wrażliwość tych związków na podwyższoną temperaturę jak i na trudności znalezienia odpowiedniego rozpuszczalnika, korzystnego dla przeprowadzenia alkilowania.

W niektórych pracach podkreśla się konieczność zachowania środowiska bezwodnego, podczas gdy w innych poleca się dodatek małej ilości wody, jako czynnika wpływającego korzystnie na szybkość reakcji alkilowania. Zastosowanie odpowiedniego rozpuszczalnika ma szczególne znaczenie przy wprowadzaniu rodnika o większej liczbie atomów węgla. I tak np., jeśli szybkość reakcji wprowadzania jodku metylu określimy liczbą 327, to szybkość reakcji alkilowania jodkiem n-propylu, przy użyciu tego samego rozpuszczalnika, wyraża się cyfrą 1. Jeszcze większe trudności istnieją przy wprowadzaniu grupy butylowej.

Wiadomo przy tym, że polarność rozpuszczalnika ma duży wpływ na przebieg reakcji alkilowania. Zaleca się wysokopolarne związki jak np. acetonitryl, benzonitryl lub dwumetyloformamid.

2

Tak np. reakcja otrzymywania jodku butyloskopolaminy, jodku metylootropiny i jodku butylospar-teiny przebiega w czasie około 10 godzin i z wydajnością około 60%, przy użyciu takich rozpuszczalników jak acetonitryl i benzonitryl w temperaturze nieprzekraczającej 100°C. Natomiast użycie obu tych rozpuszczalników do alkilowania skopolaminy bromkiem butylu, daje w opisanych wyżej warunkach w ciągu 10 godzin bardzo niską wydajność wynoszącą około 1%.

Znany jest z opisu patentowego NRF Nr 856.890 sposób otrzymywania bromku butyloskopolaminy przy użyciu jako rozpuszczalnika acetonitrylu lub chloroformu, etanolu względnie acetonu, przy czym reakcję prowadzi się w 65°C w czasie 160 godzin, uzyskując około 65% wydajności teoretycznej. Według tego samego opisu patentowego jeszcze wyższą wydajność, a mianowicie 70% uzyskuje się przy użyciu acetonitrylu w temperaturze pokojowej, jednakże wtedy konieczny czas reakcji wynosi około 6 miesięcy.

Według wynalazku sposób alkilowania skopolaminy przy użyciu bromku butylu w nadmiarze 50% można skrócić w stosunku do czasu podanego w wymienionym patencie NRF do 10 godzin pod warunkiem, że proces alkilowania prowadzi się w temperaturze nie niższej niż 50° i nie wyższej niż 100° w obecności nitrometanu jako rozpuszczalnika.

Produkt reakcji wyodrębnia się z mieszaniny po-reakcyjnej eterem, odwodnionym, bezwodnym siar-

czaniem sodu. Eter używa się w ilości 7-krotnej w stosunku do objętości mieszaniny reakcyjnej, przy czym nieprzereagowane substraty reakcji oraz użyty rozpuszczalnik przechodzą do eteru, natomiast produkt reakcji pozostaje na dnie naczynia reakcyjnego, najczęściej w postaci oleju.

Uzyskany produkt po kilkakrotnym przekrystalizowaniu z etanolu bezwodnego wykazuje temperaturę topnienia 141—142° oraz posiada działanie farmakologiczne przewidziane w literaturze dla tego związku.

Następujący przykład otrzymywania bromku N-butyloskopolaminy wyjaśnia bliżej sposób według wynalazku.

Przykład. 300 g zasady skopolaminy ogrzewa się na łaźni wodnej w temperaturze 95°C z 160 ml bromku butylu i 700 ml nitrometanu w ciągu 10 godzin. Po ostudzeniu mieszaniny dodaje się 8 l eteru etylowego, odwodnionego bezwodnym siarczanem sodowym, miesza się i pozostawia na noc w lodówce. Następnego dnia zlewa się sklarowaną warstwę eterową, wydzielony na dnie kolbki olej przemywa dwukrotnie małymi (po 100 ml) ilościami eteru, które po sklarowaniu, zlewa się z nad oleju. Po odpędzeniu w próżni w zwykłej temperaturze resztek eteru, olej rozpuszcza się na ciepło (w

temperaturze nieprzekraczającej 60°C) w etanolu bezwodnym, studzi i pozostawia do krystalizacji.

Kryształy bromku N-butyloskopolaminy po odsączeniu przekrystalizowuje się powtórnie z etanolu bezwodnego. Temperatura topnienia 139—141°C, $[\alpha]_D^{20}$ (5% roztwór wodny) — 19,0 do — 21,0. Wydajność 65%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania bromku N-butyloskopolaminy przez alkilowanie skopolaminy bromkiem butylu w środowisku organicznego rozpuszczalnika polarnego **znamienny tym**, że proces alkilowania prowadzi się w temperaturze 50°—100°C, w środowisku nitrometanu, po czym produkt reakcji wyodrębnia się ze środowiska w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że proces alkilowania prowadzi się przez około 10 godzin.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2 **znamienny tym**, że produkt reakcji wydziela się z mieszaniny poreakcyjnej przez traktowanie jej bezwodnym eterem etylowym, użytym w ilości 7-krotnej w stosunku do objętości mieszaniny reakcyjnej, a wydzielony oleisty produkt dekantuje się i poddaje kilkakrotnej krystalizacji w etanolu bezwodnym.