



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

267 976

(21) PV 3814-88.W
(22) Přihlášeno 02 06 88

(40) Zveřejněno 12 07 89
(45) Vydáno

(11)

(13) B1

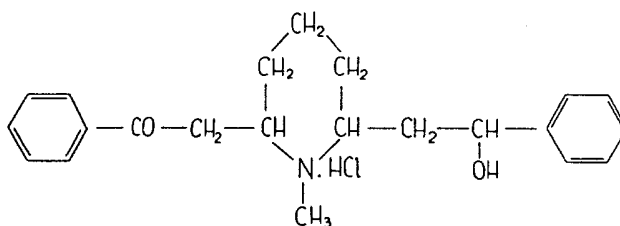
(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 211/22

(75)
Autor vynálezu

KŘÍŽ OTOMAR ing. CSc.,
ČÁSENSKÝ BOHUSLAV ing. CSc.,
HEŘMÁNEK STANISLAV ing. CSc., PRAHA
NEDBAL JINDŘICH, ŠESTAJOVICE
ŠIMEK STANISLAV ing., PRAHA

(54) Způsob výroby racemického d, 1-lobelinu

(57) Řešení spadá so oboru organických syntéz se zaměřením na stereospecifickou redukci. Z racemického d, 1-lobelinu se připravuje hydrochlorid 1-lobelinu ($C_{22}H_{27}O_2N \cdot HCl$) se strukturním vzorcem I, který se používá v různých aplikacích v lékařství. Posledním stupněm chemické syntézy racemického d, 1-lobelinu je stereospecifická redukce jedné keto-skupiny hydrochloridu lobelaninu hydrogenací v methanolu na oxidu platičitém. Nízké výtěžky produktu a vysoká cena oxidu platičitého se nepříznivě promítají do ceny racemického d, 1-lobelinu. Vyšší výtěžek a nižší výrobní náklady lze dosáhnout provedením redukce pomocí hydridového redukčního činidla tak, že k redukci se použije monohyridoalkyl-amino-bis(2-methoxyethoxy)hlinitan sodný obecného vzorce $NaAlH(OCH_2CH_2OCH_3)_2 \cdot NR_1R_2$, kde R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo tvoří spolu s atomem dusíku, na který jsou navázány 3- až 6-členný heterocyklický kruh, v molárním poměru hydrochloridu lobelaninu v hydridovém vodíku 1 : 2,6 až 3,0. Redukční činidlo lze připravit před redukcí z dihydrido-bis(2-methoxyethoxy)hlinitanu sodného a odpovídajícího aminu nejlépe s diethylaminu.



Vynález se týká způsobu výroby racemického d, l-lobelinu redukcí hydrochloridu lobelaninu derivátem hydridu hlinitého a patří do oboru organických syntéz.

Lobelin je nejdůležitější alkaloid z alkaloidů rostlin druhu lobelia. Má specifický povzbuzující účinek na dýchací centrum a užívá se jej proto v lékařství při otravách narkotiky, zadušení a v různých případech zdánlivé smrti. Účinný je hydrochlorid l-formy ($C_{22}H_{27}O_2N \cdot HCl$) se strukturním vzorcem I.

Kromě izolace alkaloidů z rostlin /SSSR patent č. 122 253, Farmasevt. Zh. (Kiev) 20, (2), 66-9 (1965)/ byly navrženy i různé způsoby jejich chemické syntézy /Scheuning G., Winterhalder L.: Ann. 473, 126 (1929); Schöpf C., Lehmann G.: Ann. 518, 1 (1935); Buděšinský Z., Protiva M.: Syntetická léčiva, str. 250, Nakladatelství Československá akademie věd, Praha 1954/ zahrnující přípravy racemátu d, l-lobelinu hydrogenací hydrochloridu lobelaninu na oxidu platičitém. Nízké výtěžky produktu a vysoká cena oxidu platičitého se nepříznivě promítaly do ceny racemického d, l-lobelinu.

Naproti tomu předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby racemického d, l-lobelinu redukcí hydrochloridu lobelaninu v organickém rozpouštědle, který se podle vynálezu provede tak, že jako redukční činidlo se použije monohydrido-alkylamino-bis-(2-methoxyethoxy)hlinitan sodný obecného vzorce $NaAlH(OCH_2CH_2OCH_3)_2NR_1R_2$, kde R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo tvoří spolu s atomem dusíku, v molárním poměru hydrochloridu lobelaninu k hydridovému vodíku 1 : 2,6 až 3,0.

Výhodné provedení způsobu podle vynálezu je provedení redukce s monohydrido-bis(2-methoxyethoxy)-diethylaminohlinitanem sodným.

Nejvhodnější rozpouštědlo pro provedení redukce je toluen, ve kterém je dodáván průmyslově vyráběný dihydro-bis(2-methoxyethoxy)hlinitan sodný, který se používá pro přípravu redukovadel pro redukci podle vynálezu. Připravená redukovadla i produkt jsou v toluenu dobře rozpustné. Přípravu redukovadla je nejsnazší provést bez izolace v reakční nádobě bezprostředně před redukcí, přidáním sekundárního aminu k předloženému dihydrido-bis(2-methoxyethoxy)hlinitanu sodnému. Při redukci je výhodné udržovat teplotu reakční směsi v rozmezí 5 až 25 °C.

Izolace racemátu d, l-lobelinu ze surové reakční směsi se nejlépe provede ve dvou stupních, a to rozložením reakční směsi methanolem a zředěnou kyselinou chlorovodíkovou se získá v prvním stupni extrakcí chloroformem surový racemát hydrochloridu d, l-lobelinu, který se pak ve druhém stupni čistí a převedením zředěným vodným roztokem amoniaku na surový racemát d, l-lobelinu. Ten se extrahuje diethyletherem, ze kterého po zahuštění a ochlazení krystaluje. Vyšší čistotu lze dosáhnout opakovaným překrystalováním z diethyletheru.

Dále jsou popsány příklady provedení způsobu podle vynálezu.

Příklad 1

Do 2 l baňky opatřené magnetickým míchadlem, účinným zpětným chladičem zakončeným kapsou se suchým ledem, **přívodem** dusíku a přikapávací rovnotlakou nálevkou, bylo v dusíkové atmosféře přeloženo 200 g 58,6 % toluenového roztoku dihydrido-bis(2-methoxyethoxy)hlinitanu sodného (0,58 mol) a 1,4 l suchého toluenu. Za míchání bylo k roztoku během 3 minut přikapáno 42,4 g (0,58 mol) bezvodého diethylaminu. Účinný chladič bránil úniku nezreagovaného aminu. Reakční směs se samovolně ohřála na 30 až 40 °C a během půl hodiny skončil vývoj vodíku. Potom byla reakční směs ochlazená směsí led-voda pod 5 °C a v proti proudu dusíku bylo za jejího míchání násypkou, umístěnou místo přikapávací nálevky, přidáno během 20 minut 74,4 g (0,2 mol) hydrochloridu lobelaninu. Reakční směs se během 1 h ohřála na laboratorní teplotu a při této teplotě míchána ještě jednu hodinu. Během této doby se veškerý pevný hydrochlorid lobelaninu rozpustil na žlutý až světle hnědý téměř čirý roztok. Nezreagovaný hydrid byl rozložen malým množstvím methanolu (30 ml), a za chlazení směsí led-voda byla reakční směs rozkládána nejdříve 150 ml vody a pak 290 ml 36 % kyseliny chlorovodíkové tak, aby teplota roztoku nepřesáhla 20 °C. V dělicí nálevce byla oddělena toluenová vrstva a po vytřepání 200 ml toluenu byly vodné podíly

extrahovány třikrát 250 ml chloroformu. Spojené chloroformové extrakty byly po krátkém vysušení síranem hořečnatým odpařeny za vakua k suchu a odparek byl rozpuštěn v 600 ml vody. Do druhého dne z vodného roztoku při laboratorní teplotě vykristalovalo 11,0 g látky o t. t. 119 až 122° C, která byla pomocí tenkovrstvé chromatografie identifikována jako hydrochlorid lobelaninu.

Matečný roztok byl zalkalizován 50 ml 26 % vodného roztoku NH_3 a vyloučený d, l-lobelin byl extrahován 3 x 100 ml diethyletheru. Po vysušení síranem hořečnatým byly spojené etherické podíly zahuštěny na cca 100 ml a při 0° C z roztoku během dvou dnů vykristalovalo 34,9 g látky o t.t. 105 až 107° C, která byla pomocí tenkovrstvé chromatografie identifikována jako racemický d, l-lobelin. Výtěžek reakce na použitý hydrochlorid lobelaninu byl 51,7 % teorie bez izolace podílů racemického d, l-lobelinu z matečných etherických louhů.

Příklad 2

Ve 2 l tříhrdlé baňce opatřené magnetickým míchadlem, zpětným chladičem, přikapávací nálevkou a přívodem dusíku, byla připravena suspenze 40,6 g (0,109 mol) hydrochloridu lobelaninu ve 400 ml bezvodého toluenu. Za chlazení a míchání reakční směsi tak, aby teplota nepřesáhla 10° C byl k této suspenzi přikapán během 3 hodin roztok redukčního činidla, připraveného v 500 ml baňce z 92,1 g (0,32 mol) 70,3% toulenového roztoku dihydrido-bis(2-methoxyethoxy)hlinitanu sodného, ke kterému bylo po zředění 200 ml toluenu přikapáno 27,2 g (0,32 mol) piperidinu. Redukce byla dokončena ohřátím reakční směsi na laboratorní teplotu a následným jednohodinovým mícháním. Téměř čirý roztok po reakci byl rozložen opatrným přikapáváním 100 ml vody a 180 ml 36% HCl tak, aby teplota roztoku nepřesáhla 20° C. Další postup zpracování reakční směsi byl stejný jako v příkladu 1. Bylo získáno 18,7 g racemického d, l-lobelinu o t.t. 106 až 108° C. Výtěžek reakce na předložený hydrochlorid lobelaninu byl 50,8 % teorie bez izolace podílu racemického d, l-lobelinu z matečných etherických louhů.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby racemického d, l-lobelinu redukcí hydrochloridu lobelaninu v organickém rozpouštědle, vyznačující se tím, že jako redukční činidlo se použije monohydrido-alkylamino-bis(2-methoxyethoxy)hlinitan sodný obecného vzorce $\text{NaAlH}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{NR}_1\text{R}_2$, kde R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, neboť tvoří spolu s atomem dusíku, na který jsou navázány, 3- až 6-členný heterocyklický kruh, v molárním poměru hydrochloridu lobelaninu k hydridovému vodíku 1 : 2,6 až 3,0.
2. Způsob výroby podle bodu 1, vyznačený tím, že redukce se provede s monohydrido-bis(2methoxyethoxy(-diethylaminohlinitanem sodným.