



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217191

(II) (B1)

(22) Přihlášeno 09 03 60
(21) (PV 1582-60)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 211/32
(C 07 D 211/32,
211/22)

(40)

(45) Vydáno 15 02 85

(75)
Autor vynálezu

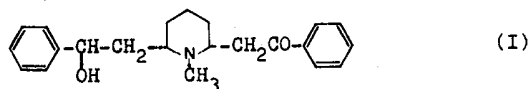
KVITA VRATISLAV RNDr., DOLEŽAL JAROMÍR ing., RANČ JIŘÍ ing., PRAHA

(54) Způsob výroby l-lobelinu z odpadních lobeliových bází

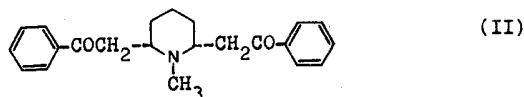
1

Vynález se týká způsobu výroby l-lobelinu z odpadních lobeliových bází, nekrystalujících a dosud nezpracovatelných, zbývajících po hydrogenaci hydrochloridu lobelaninu, izolaci báze d,l-lobelinu a nezredukovaného lobelaninu ve formě hydrochloridu.

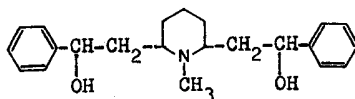
Klíčovou látkou při syntéze l-lobelinu (I)



je lobelanin (II)



který se ve formě toluensulfomethylátu nebo hydrochloridu parciálně redukuje (hydrogenuje) na racemický lobelin. Hydrogenací vzniká směs všech tří lobeliových alkaloidů, tj. lobelinu (I), lobelaninu (II) a lobelanidinu (III)



Z této směsi se dalším zpracováním získává enterický roztok, ze kterého vykřystaluje báze racemického lobelinu, a to ve výtěžku 20 až 25 %.

217191

Po izolaci lobelinu zbývá značné množství hustých olejovitých podílů, z nichž lze regenerovat výchozí lobelanin jako hydrochlorid ve výtěžku nejvýše 25% (BIOS Final Report 766, 106; Hamerslag: The Technology and Chemistry of Alkaloids, New York 1950, str. 165 a 181 až 187; DRP 532.535). Tento produkt je však znečištěn hydrochloridem lobelanidinu, který se tvoří úplnou redukcí lobelaninu. Množství hydrochloridu lobelaninu, které lze získat z odpadních podílů, závisí na hodnotě pH. Její vhodnou úpravou lze izolovat hydrochlorid lobelaninu, prostý hydrochloridu lobelanidinu, avšak nejvýše ve výtěžku 10 %. Snížili se hodnota pH, tj. použije-li se většího množství kyseliny solné, vylučuje se s hydrochloridem lobelaninu i hydrochlorid lobelanidinu.

Další velmi ztrátovou operaci při výrobě l-lobelinu představuje štěpení racemátu v opticky aktivní složky, především v žádanou l-formu. Touto operací, prováděnou pomocí kyseliny dibenzoyl-d-vinné, se získá lobelin asi v 70% výtěžku, počítáno na celkový obsah l-formy, zatím co ještě asi 30% l-lobelinu a veškerý d-lobelin zůstávají v matečných louskách, z nichž se regenerují a úplnou redukcí převádějí v lobelanidin.

Tento alkaloid představuje vedle lobelaninu další zdroj lobelinu, ke kterému lze dospět parciální oxidací kysličníkem manganitým, manganistanem draselným nebo kysličníkem chromovým v silně zředěném vodném roztoku nebo v kyselině octové.

Vzhledem k nízkým výtěžkům redukce lobelaninu, při níž vzniká směs všech tří lobeliových alkaloidů, je opětovné zpracování všech odpadajících složek na l-lobelin z hlediska hospodárnosti výroby velmi důležité.

Wieland, Scheuing a Winterhalden (DRP 532.535, britský patent č. 314 532, americký patent č. 1,946.345) publikovali způsob, kterým lze převést d-lobelin opět v racemát. Katalytickou redukcí d-lobelinu byl připraven lobelanidin, který byl parciálně oxidován již uvedenými činidly v silně zředěném vodném roztoku nebo v kyselině octové. Naprostá rovnocennost obou hydroxylových skupin lobelanidinu způsobila, že vznikla, podobně jako při redukcí lobelaninu, směs všech tří alkaloidů, které pak byly děleny postupným zahušťováním etherického extraktu.

Surový racemický lobelin, obsažený v druhé ze tří získaných frakcí, byl izolován ve výtěžku asi 36%. Dělení tímto způsobem je velmi nedokonalé, neboť racemický lobelin je přítomen jak v první frakci, obsahující převážně lobelanidin, tak i v třetí frakci, obsahující převážně lobelanin.

Bylo nyní zjištěno, že lze získat l-lobelin z lobelaninu v mnohem vyšším celkovém výtěžku, a to zpracováním olejovitých podílů, zbývajících po redukcí lobelaninu, představujících dosud nezužítivatelný odpad. Tyto odpadní olejovité podíly obsahují podle analýzy papírovou chromatografií kromě lobelanidinu a nezreagovaného lobelaninu ještě i lobelin, který lze zredukovat na lobelanidin, a ten, jak bylo výše uvedeno, převést zpět v d,l-lobelin.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby l-lobelinu z odpadních lobeliových bází, nekrystalujících a dosud nezpracovatelných, zbývajících po hydrogenaci hydrochloridu lobelaninu, po izolaci báze d,l-lobelinu a nezredukovaného lobelaninu ve formě hydrochloridu. Podstata způsobu podle vynálezu záleží v tom, že se odpadní lobeliové báze katalyticky zhydrogenují, načež se z produktu hydrogenace isoluje lobelanidin o sobě známým způsobem ve formě soli s minerální kyselinou, zejména s kyselinou dusičnou, načež se z této soli uvolní báze lobelanidinu, která se po převedení v sulfát o sobě známým způsobem parciálně oxiduje kysličníkem manganitým na d,l-lobelin.

Hydrogenace směsi odpadních lobeliových bází se provádí v methanolicém roztoku s použitím PtO_2 jako katalyzátoru, při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku. Po skončené hydrogenaci a odstranění katalyzátoru se roztok odpaří a z odparu se po zředění

ethanolem a okyselení kyselinou dusičnou vyloučí lobelanidin jako dobře krystalující nitrát ve výtěžku okolo 25 %, vztaženo na celkové množství výchozí směsi odpadních lobeliových bází.

Isolovaný nitrát lobelanidinu slouží po převedení v bázi jako výchozí látka pro získání dalšího d,l-lobelinu a to parciální oxidací některým ze známých způsobů.

Využitím odpadních lobeliových bází, které až dosud nebylo možno hospodárně zpracovávat, se podařilo způsobem podle vynálezu podstatně zvýšit výrobu l-lobelinu a snížit výrobní náklady, a to použitím jednoduchých technických prostředků.

Příklad provedení

Kyselé matečné louhy po hydrogenaci hydrochloridu lobelaninu, z nichž byl izolován racemický lobelin a regenerován nezredukovaný lobelanin ve formě hydrochloridu, představující již nekrystalující a dosud nezpracovatelný odpad, se zalkalizují amoniakem na pH 10. Vyloučená olejovitá směs bází (12 kg) se oddělí, rozpustí v 80 l methanolu, přidá se 150 g PtO_2 a redukuje se plynným vodíkem tak dlouho, až se jeho spotřeba (asi 700 až 800 l) prakticky zastaví. Po odsátí katalyzátoru se methanol oddestiluje a sirupovitý destilační zbytek se zředí čtyřnásobným objemem ethanolu. Okyselením roztoku na pH 3 až 4 kyselinou dusičnou se vyloučí dusičnan lobelanidinu ve výtěžku 3,5 kg, což je 25 %, počítáno na bázi. Získaný lobelanidin lze potom některým ze známých způsobů, např. parciální oxidací kysličníkem manganičitým převést opět v d,l-lobelin.

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby l-lobelinu z odpadních lobeliových bází, nekrystalujících a dosud nezpracovatelných, zbývajících po hydrogenaci hydrochloridu lobelaninu, po izolaci báze d,l-lobelinu a nezredukovaného lobelaninu ve formě hydrochloridu, vyznačující se tím, že se odpadní lobeliové báze katalyticky zhydrogenují, načež se z produktu hydrogenace izoluje lobelanidin o sobě známým způsobem ve formě soli s minerální kyselinou, zejména s kyselinou dusičnou, načež se z této soli uvolní báze lobelanidinu, která se po převedení v sulfát o sobě známým způsobem parciálně oxiduje kysličníkem manganičitým na d,l-lobelin.