



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217195

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 12 09 60
(21) (PV 5541-60)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 211/22

(40)

(45) Vydáno 15 02 85

(75)
Autor vynálezu

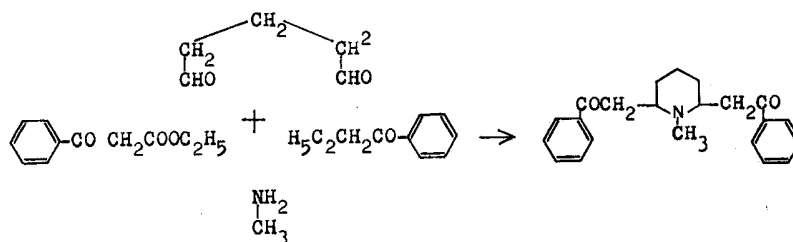
KVITA VRATISLAV RNDr., HACH VLADIMÍR dr. ing., DOLEŽAL JAROMÍR ing.,
PRAHA

(54) Způsob výroby lobelaninu

1

Vynález se týká způsobu výroby lobelaninu, základní výchozí látky pro syntetickou výrobu terapeuticky důležitého alkaloidu lobelinu.

Při syntéze lobelaninu za tzv. fyziologických podmínek, popsané poprvé Schöpfem se sp. (Am. 518, 12, 1935) se kondenzuje kyselina benzoyloctová, resp. její ester, s glutardialdehydem a methylaminem podle schématu



Jako tzv. fyziologické podmínky jsou míněny teplota 10 až 30 °C a pH 3 až 5. Stálá hodnota pH se udržuje tlumivým roztokem a reakce se urychluje ozařováním ultrafialovými paprsky.

Jednou z hlavních překážek při využití této syntézy lobelaninu v širším technickém měřítku je nesnadná příprava glutardialdehydu, jeho nestálost, obtížná izolace a složité analytické stanovení. V knize "Syntetická léčiva (ČSAV Praha 1954) komentují autoři Buděšínský a Protiva dosavadní zkušenosti poznámkou "... tato metoda nemá zatím vyhlídky na technickou realizaci pro špatnou přístupnost a hlavně nestálost glutarového dialdehydu..."

217195

Dosavadní nesnáze syntézy lobelaninu z kyseliny benzoyloctové nebo jejího esteru, methylaminu a glutardialdehydu, ve vodném prostředí za tzv. fyziologických podmínek, tj. při teplotě 10 až 30 °C, pH 2 až 5, v přítomnosti tlumivého roztoku popř. za ozařování ultrafialovými paprsky, se podařilo odstranit způsobem podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se jako látky poskytující glutardialdehyd používá 2-alkoxy-2,3-dihydropyranu vzorce



v němž značí R alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, s výhodou 1 až 3 atomy uhlíku.

2-Alkoxy-2,3-dihydropyran výše uvedeného obecného vzorce představuje cyklický polo-acetál tautomérní formy glutarového dialdehydu. Lze jej připravit známým způsobem adicí akroleinu na příslušný alkylvinylether $R-O-CH=CH_2$.

Alkoxydihydropyranu jsou na rozdíl od glutarového dialdehydu neobyčejně stálé a lze je libovolně dlouho uchovávat, destilovat, vystavovat vlivu vzdušného kyslíku, tepla, světla atd. To má samozřejmě z technického hlediska řadu výhod, které umožňují snadnou realizaci cyklizační kondenzace na lobelanin v jediném reakčním stupni, v jedné reakční nádobě a v libovolném měřítku.

Celkový postup při cyklizační kondenzaci za tzv. fyziologických podmínek, při které vzniká požadovaný lobelanin, je velmi jednoduchý, Alkoxydihydropyran se přidává přímo do vodného reakčního prostředí spolu s kyselinou benzoyloctovou a methylaminem. Místo kyseliny benzoyloctové je možno použít některého jejího nižšího alkylesteru, s výhodou methyl- nebo ethylesteru, které se velmi snadno zmydelňují na volnou kyselinu. Tlumivým roztokem, s výhodou citrátovým, se reguluje pH v rozmezí 2 až 5 a teplota se udržuje mezi 10 až 30 °C. Ozařování ultrafialovými paprsky urychluje průběh reakce, která je snadno kontrolovatelná a poskytuje velmi dobré výtěžky.

Příklady provedení

1. Směs 165 g kyseliny benzoyloctové, 30 g hydrochloridu methylaminu, 51 g 2-ethoxy-2,3-dihydropyranu a roztoku 60 g NaOH v 900 ml vody se za míchání okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 5, načež se za stálého míchání přidá postupně 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, 230 g kyseliny citrónové, 840 ml vody a po vyčerpání 87,6 g NaOH ve 400 ml vody. Teplota se udržuje na 10 °C. Výsledné pH roztoku je 3 až 4. Za ozařování ultrafialovými paprsky se teplota zvolna nechá vystoupit na 20 až 30 °C. Tím se urychlí průběh reakce. Reakční směs se nechá stát 48 hodin při uvedené teplotě. V této době se vyloučí krystalický hydrochlorid lobelaninu, který se odsaje. Výtěžek 60 až 65 g, t. t. 172 až 174 °C.

2. V roztoku 60 g NaOH v 900 ml vody se rozpustí 198,5 g benzoyloctanu ethylnatého a po několika hodinách stání se pH roztoku upraví na 5 (při 10 °C) přidávkou malého množství koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Na to se přidá roztok vzniklý rozpuštěním 51 g 2-ethoxy-2,3-dihydropyranu a 30 g hydrochloridu methylaminu v roztoku 230 g kyseliny citrónové v 1 240 ml vody a nakonec při teplotě 10 °C roztok 88 g NaOH v 400 ml vody. Reakční směs se po úpravě pH na hodnotu 3 až 4 (koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou) ozařuje ultrafialovými paprsky a teplota se zvolna zvyšuje na 24 až 25 °C. Reakce se projevuje vývojem CO_2 a vylučováním hydrochloridu lobelaninu ve formě oleje, který po několika hodinách začne krystalovat. Reakční směs se nechá stát 24 hodin při uvedené teplotě a potom ještě dalších 24 hodin při teplotě 0 až 5 °C. Tím dojde k úplnému vyloučení hydrochloridu lobelaninu v krystalické formě. Vyloučené krystaly se odsají a promyjí směsí aceton-ether (1:1). Získá se 63 g hydrochloridu lobelaninu s t. t. 172 až 175 °C.

3. Kyselina benzoyloctová (165 g) se rozpustí v roztoku 60 g NaOH v 900 ml vody, načež se přidá roztok vzniklý rozpouštěním 51 g 2-oktyloxy-2,3-dihydropyranu a 30 g hydrochloridu methyaminu v roztoku 230 g kyseliny citronové v 1 240 ml vody. Reakční směs se po úpravě pH na hodnotu 3,9 (koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou) ozařuje ultrafialovými paprsky při udržování teploty v rozmezí 23 až 29 °C. Další postup je obdobný jako v předcházejících příkladech.

4. 198 g benzoyloctanu ethylnatého se rozpustí v roztoku 60 g NaOH v 900 ml vody a nechá se stát v klidu 12 hodin při teplotě místnosti. Potom se po ochlazení na 10 °C opatrně okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 5, a přidá se roztok 62 g 2-isobutoxy-2,3-dihydropyranu a 30 g hydrochloridu methyaminu v roztoku 230 g kyseliny citronové a 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové v 840 ml vody. Po úpravě teploty na 10 °C se upraví pH roztoku na hodnotu 3 až 4 pomocí roztoku 88 g NaOH ve 400 mililitrech vody. Za ozařování ultrafialovými paprsky se nechá teplota reakční směsi vystoupit na 25 °C a dále se pokračuje jako v předcházejících příkladech.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby lobelaninu z kyseliny benzoyloctové nebo jejího esteru, methyaminu a glutardialdehydu, ve vodném prostředí za tzv. fyziologických podmínek, tj. při teplotě 10 až 30 °C, pH 2 až 5, v přítomnosti tlumivého roztoku, popř. za ozařování ultrafialovými paprsky, vyznačující se tím, že se jako látky poskytující glutardialdehyd používá 2-alkoxy-2,3-dihydropyranu vzorce



v němž R značí alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, s výhodou s 1 až 3 atomy uhlíku.