



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217199

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 17 11 62  
(21) (PV 6497-62)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>

C 07 D 211/32  
(C 07 D 211/32,  
211/22)

(40)

(45) Vydáno 15 02 85

(75)  
Autor vynálezu

DOLEŽAL JAROMÍR ing., KOUBA VLASTIMIL, KVITA VRATISLAV RNDr., PRAHA

## (54) Způsob přípravy L-lobelin sulfátu

1

Vynález se týká způsobu přípravy L-lobelin sulfátu, který je v terapii zatím nepoužívanější solí lobelinu. Jinou, rovněž běžnou solí lobelinu je hydrochlorid, který je však mnohem méně rozpustný ve vodě, takže jeho příprava je značně snadnější a nečiní tolik potíží jako příprava sulfátu.

Příprava L-lobelin sulfátu je v literatuře stručně zmíněna toliko v práci Wielandově (Ber. Chem. Ges. 54, 1 784, 1921). Jak bylo pokusně ověřeno, neodpovídají však jeho údaje skutečnosti. Podle modifikace Wielandova postupu byl L-lobelin sulfát připravován tak, že se do suspenze báze L-lobelinu v butanolu přikape tolik koncentrované kyseliny sírové, až byl roztok kyselý na lakmus. Po zfiltrování se roztok zředil etherem, v krátké době vyloučený sulfát se odsál a matečné louhy se potom znovu srážely etherem, čímž se získalo další množství produktu. Fyzikální konstanty takto získaného L-lobelin sulfátu (t. t. 92 °C,  $(\alpha)_D^{20} = -47$  až  $-49^\circ$ ) svědčí o jeho neuspokojující kvalitě.

Další zdokonalení přípravy L-lobelin sulfátu bylo umožněno až po tom, když Ebnöther (Helv. Chim. Acta 41, 386, 1958) zjistil, že za přítomnosti polárních rozpouštědel podléhá báze L-lobelinu mutarotaci, která je ještě více urychlena přítomností hydroxylových iontů. Z toho je tedy zřejmé, že čerstvě vysrážená báze může podlehnout v průběhu sušení, kromě jiných rozkladných procesů, které ji zbarvují, též mutarotaci, neboť i po nejdokonalším odsátí nebo odstředění zadržuje alespoň 40 % vody. Vezme-li se v úvahu, že lobelin může za přítomnosti vody svou vlastní basicitou (tedy autokatalyticky) způsobit mutarotaci, je tedy nutno, má-li se získat vyhovující produkt, tyto příčiny odstranit, tj. zbavit čerstvě vysráženou bázi L-lobelinu co nejrychleji vody, a to pokud možno za nejšetrnějších podmínek.

Tyto požadavky se podařilo splnit vypracováním způsobu přípravy L-lobelin sulfátu neutralizací báze L-lobelinu kyselinou sírovou v organickém rozpouštědle, podle vynálezu.

Podstata tohoto způsobu spočívá v tom, že se čerstvě vysrážená a odsátá nebo odstředěná báze L-lobelinu zbaví vlhkosti překrystalováním z organického, s vodou nemísitelného rozpouštědla prostého hydroxylových skupin, tvořícího s vodou azeotropickou směs, jako aromatického uhlovodíku nebo halogenovaného uhlovodíku, zejména benzenu, trichlorethylenu nebo chloroformu.

K neutralizaci bezvodé báze L-lobelinu je pak účelné používat roztoku kyseliny sírové v organickém, s vodou mísitelném rozpouštědle, prostém hydroxylových skupin, jako např. acetonu.

Způsobem podle vynálezu lze snadno a za velmi šetrných podmínek bázi L-lobelinu odvodnit a získat tak suchou látku, která netmavne (nehnědne, ani nečervená), zůstává čistě bílá, nemění svoje vlastnosti, mimo jiné též rotaci, a to ani při skladování po dobu delší jednoho roku.

Z takto připravené suché báze L-lobelinu lze potom připravit sulfát bez jakýchkoli potíží. Je ovšem velmi důležité přidávat bázi L-lobelinu do roztoku kyseliny sírové v organickém rozpouštědle, zejména tehdy, je-li rozpouštědlo polární. Za těchto podmínek nastane totiž neutralizace báze dříve než by mohla proběhnout její mutarotace. Je ovšem výhodnější, s přihlédnutím k uvedeným vlastnostem báze L-lobelinu, provádět neutralizaci v rozpouštědle nepolárním nebo málo polárním, které se dobře mísí s kyselinou sírovou a ze kterého vzniklý sulfát dobře krystaluje, jako je např. aceton.

Způsob podle vynálezu je výhodný tím, že jím lze připravit L-lobelin sulfát velmi jednoduše, ve vysokých výtěžcích a v mnohem lepší kvalitě než to bylo možné doposud. Získaný produkt má  $[\alpha]_D^{20} = -51,55$  až  $-53,85^\circ$ , což odpovídá přesně specifické otáčivosti podle ČsL 2 pro lobelin-hydrochlorid, přepočtené na účinnou složku.

#### Příklad provedení

Čerstvě vysrážená a odstředěná báze L-lobelinu, promytá destilovanou vodou (1 500 g, obsah vody 40%) se rozpustí při teplotě kolem  $30^\circ\text{C}$  v desetinasobném množství benzenu, přidá se 100 g odbarvovacího uhlí a zfiltruje se. Po ustání v dělicí nálevce se oddělí spodní vodná vrstva. Z benzenového roztoku se po zahustění ve vakuu vyloučí ve výtěžku 96 až 98 % v bezbarvých lesklých krystalech čistá báze, která po promytí benzenem a etherem taje při 123 až  $130^\circ\text{C}$ .

Takto připravená báze se postupně vnáší do trojnásobného množství acetonu, obsahující teoretické množství kyseliny sírové. Vzniklý roztok se zfiltruje přes skleněný filtr hustoty G 4 a filtrát prostý mechanických nečistot se naočkuje a sulfát se nechá za stálého míchání vykristalovat. Vyloučené krystaly se ostře odsají a promyjí směsí acetonu s isopropanolem (1:2). Získaný L-lobelin sulfát-monohydrát má t. t.  $112^\circ\text{C}$  a  $[\alpha]_D^{20} = -51,55$  až  $-53,85^\circ$ .

#### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy L-lobelin sulfátu neutralizací báze L-lobelinu kyselinou sírovou v organickém rozpouštědle, vyznačující se tím, že se čerstvě vysrážená a odsátá nebo odstředěná báze L-lobelinu zbaví vlhkosti překrystalováním z organického, s vodou nemísitelného rozpouštědla prostého hydroxylových skupin, tvořícího s vodou azeotropickou směs,

jako aromatického uhlovodíku nebo halogenovaného uhlovodíku, zejména benzenu, trichlor-ethylenu nebo chloroformu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se k neutralizaci bezvodé báze L-lobelinu používá roztoku kyseliny sírové v organickém, s vodou mísitelném rozpouštědle, prostém hydroxylových skupin, jako např. acetonu.