

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

268 393

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl. 4
C 07 D 211/22

(21) PV 3813-88.U
(22) Přihlášeno 02 06 88

(40) Zveřejněno 14 08 89
(45) Vydáno 31 07 90

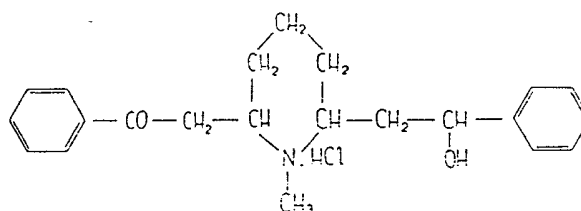
(75)
Autor vynálezu

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 do oboru organických syntéz se zaměřením na stereospecifickou redukci. Z racemického d,1-lobelinu se připravuje 1-hydrochlorid lobelinu $[C_{22}H_{27}O_2N.HCl]$ se strukturním vzorcem I, který se používá v různých aplikacích v lékařství. Posledním stupněm chemické syntézy racemického d,1-lobelinu je stereospecifická redukce jedné ketoskupiny 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 se k redukci použije reakční směs vzniklá reakcí hydrochloridu lobelaninu s dihydrido-bis/2-methoxyethoxy/hlinítanem sodným v molárním poměru 1 : 1 a jako redukční činidlo se použije N-isopropyliminoalan v molárním poměru lobelaninu k hydridovému vodíku 1 : 0,9 až 1,05.



Vynález se týká způsobu výroby racemického d,1-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, užívá se jej proto v lékařství při otravách narkotiky, zadušení a v různých případech zánlivé smrti. Účinný je hydrochlorid 1-formy $C_{22}H_{27}O_2N.HCl$ se strukturním vzorcem I.

Kromě izolace těchto alkaloidů z rostlin /SSSR patent č. 122 253; Farmatsevt. 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.: Synthetická léčiva, str. 250, Nakladatelství Československé akademie věd, Praha 1954/ zahrnující přípravy racemátu d,1-lobelinu hydrogenací lobelanin hydrochloridu na oxidu platičitém. Nízké výtěžky produktu a vysoká cena oxidu platičitého se nepříznivě promítaly do ceny racemického d,1-lobelinu.

Naproti tomu předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby racemického d,1-lobelinu redukcí hydrochloridu lobelaninu v organickém rozpouštědle, který se podle vynálezu provede tak, že k redukcí se použije reakční směs vzniklá reakcí hydrochloridu lobelaninu s dihydrido-bis/2-methoxyethoxo/hlinitanem sodným v molárním poměru 1 : 1 a jako redukční činidlo se použije N-isopropyliminoalan v molárním poměru lobelaninu k hydridovému vodíku 1 : 0,9 až 1,05.

Nejvhodnější rozpouštědlo pro provedení redukce je toluen, ve kterém jsou dobře rozpustné meziproducty reakce, po reakci umožňuje snadnou izolaci produktu a je snadno regenerovatelný.

K redukcí podle vynálezu lze použít krystalického N-isopropyliminoalanu a nebo od-filtrovaného roztoku reakční směsi z jeho syntézy podle autorského osvědčení č. 167 751.

Izolace racemátu d,1-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 d,1-hydrochlorid lobelinu, který se ve druhém stupni čistí převedením zředěným vodným roztokem amoniaku na surový racemát d,1-lobelinu. Ten se extrahuje diethyletherem, ze kterého po zahuštění a ochlazení krystaluje. Vyšší čistoty lze dosáhnout opakovaným překrystalováním z diethyletheru.

Dále je popsán příklad provedení způsobu podle vynálezu.

Příklad

Do tříhrdlé baňky opatřené míchadlem, zpětným chladičem a přívodem dusíku bylo k suspenzi 50 g /0,13 mol/ hydrochloridu lobelaninu v 500 ml bezvodého toluenu přikapáno 46 g /0,13 mol/ 58,6% toluenového roztoku dihydrido-bis/2-methoxyethoxo/hlinitanu sodného za chlazení vodou a ledem tak, aby teplota v reakční směsi nepřestoupila 5 °C. Po 6 hodinách míchání za laboratorní teploty byl k této reakční směsi při 5 °C přikapán roztok 12,1 g /0,14 mol/ 97,5% N-isopropyliminoalanu ve 100 ml bezvodého toluenu. Reakce byla ukončena dvouhodinovým mícháním reakční směsi při laboratorní teplotě. Potom byla reakční směs rozložena postupně 100 ml methanolu, 200 ml vody a 200 ml 36% HCl tak, aby její teplota nepřestoupila 20 °C. V dělicí nálevce byla oddělena toluenová vrstva a vodné podíly byly extrahovány třikrát 200 ml chloroformu. Spojené chloroformové extrakty byly po krátkém vysušení síranem hořečnatým odpařeny za vakua k suchu a odparek byl rozpuštěn ve 400 ml vody. Do druhého dne z vodného roztoku při laboratorní teplotě vykristalovalo 7,2 g látky o t. t. 119 až 121 °C, která byla pomocí tenkovrstvé chromatografie identifikována jako hydrochlorid lobelaninu.

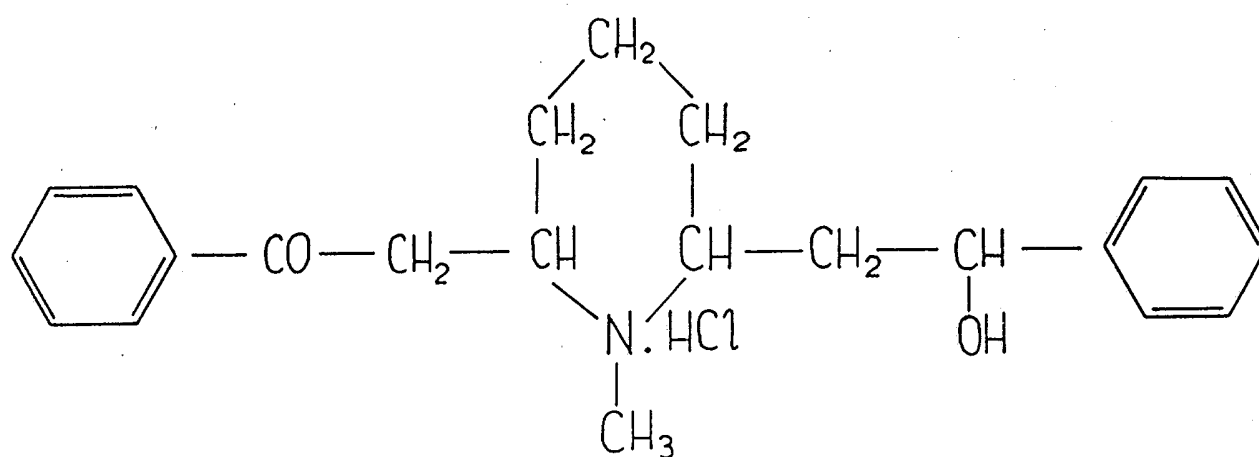
Matečný roztok byl zalkalizován 40 ml 26% vodného roztoku NH_3 v 50 ml vody a vyloučený d,1-lobelin byl extrahován 3 x 100 ml diethyletheru. Po vysušení síranem hořečnatým byly spojené etherické podíly zahuštěny na cca 100 ml a při 0 °C z roztoku během dvou dnů

vykrystalovalo 20,6 g látky o t. t. 106 až 108 °C, která byla pomocí tenkovrstvé chromatografie identifikována jako racemický d,1-lobelin. Výtěžek reakce na předložený hydrochlorid lobelaninu byl 45,5 % teorie bez izolace podílů racemického d,1-lobelinu z matečných etherických louhů.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby racemického d,1-lobelinu redukcí hydrochloridu lobelaninu v organickém rozpouštědle, vyznačující se tím, že k redukcí se použije reakční směs vzniklá reakcí hydrochloridu lobelaninu s dihydrido-bis/2-methoxyethoxy/hlinitanem sodným v molárním poměru 1 : 1 a jako redukční činidlo se použije N-isopropylmimoalan v molárním poměru lobelaninu k hydridovému vodíku 1 : 0,9 až 1,05.

1 výkres



(7)