



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

218004

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 489/02

(22) Přihlášeno 16 05 79
(21) [PV 3388-79]

(40) Zveřejněno 30 04 82

(45) Vydáno 15 02 85

[75]
Autor vynálezu

BÖHM HARTMUT, MOTHES KURT, HALLE,
NIXDORF HELGA, HALLE-NEUSTADT (NDR)

(54) Způsob získání thebainu z kořenů Papaver bracteatum

1

Cílem vynálezu je zajištění thebainu ve velkém množství pro syntézu kodeinu.

Úkolem vynálezu je vypracování levného způsobu získávání thebainu z kořenů Papaver bracteatum. Podle vynálezu se extrahuje nevysušený rozmělněný kořenový materiál.

Toto je umožněno tím, že se množství thebainu obsaženého v kořenech Papaver bracteatum, které zůstanou po uzrání rostlin v půdě, nebo po jejich sklizni, při skladování bez sušení prakticky nemění.

Extrakce se provádí vodnými kyselinami a organickými rozpouštědly mísitelnými s vodou. Z tohoto extraktu se thebain získává známým způsobem. Zejména je vhodná ta varianta podle vynálezu, kde se rozmělněný kořenový materiál extrahuje kyselinou chlorovodíkovou a současně se zpracovává chlo-
roformem.

2

Vynález má význam pro farmaceutický průmysl, zejména pro výrobu kodeinu. Kodein je nenahraditelným terapeutickým prostředkem, který není dosud syntetickou cestou dostupný. V roce 1974 činila světová spotřeba asi 300 tun kodeinu. Jelikož přírodních zdrojů kodeinu je málo, získává se velké množství tohoto alkaloidu methylací morfinu, hlavního alkaloidu rostliny *Papaver somniferum* L. Morfin sám je ale nebezpečným narkotikem.

Kodein je rovněž možno získat částečnou syntézou z thebainu jako výchozí látky. Tento alkaloid nemá narkotické účinky. Předtím, než bylo započato s pěstováním úrodného *Papaver bracteatum*. Lindl bohatého na thebain, nepřicházel thebain jako surovina v úvahu, jelikož se v přírodě vyskytuje málo. Nyní však existuje hodnotný pěstitelský materiál, který v budoucnu umožní uspokojit světovou poptávku po kodeinu a jeho derivátech použitím thebainu jako výchozího materiálu. Tento rozvoj je plánovitě řízen.

Léčivé rostliny a koření se musí po sklizni konzervovat, aby nedocházelo ke ztrátám účinné látky. To se běžně provádí sušením (viz například E. F. HEEGER, Handbuch des Arznei und Gewürzpflanzenbaus-Drogenge-winnung, Berlín 1956).

Obecnost tohoto způsobu lze spatřovat i v názvu a zejména v obecně používaném výkladu popisu léčivé suroviny (viz Grosses Fremdwörterbuch, Leipzig 1977) pro léčivé rostliny a koření.

Je známé získávání thebainu z vysušených rostlin *Papaver bracteatum* obsahujících thebain jako jediný alkaloid ve vysokých koncentracích extrakcí organickými rozpouštědly nebo vodnými kyselinami (Hartmut Böhm a Kurt Mothes, hospodářský patent NDR 112 648 C 07 d 43/28). V době, kdy tobolky *Papaver bracteatum* přirozeně zasychají v době zrání, obsahují kořeny asi 80 procent vlhkosti, je třeba je dále po sklizni uměle dosušet. Tak se zvyšují náklady na získání thebainu a mimo to nesprávným sušením může dojít ke ztrátám thebainu.

Cílem vynálezu je získání thebainu pro syntézu kodeinu ve velkém množství.

Úkol řešený vynálezem spočívá ve vypracování ekonomického způsobu získání thebainu z kořenů *Papaver bracteatum*, při kterém by nedocházelo ke ztrátám thebainu vzniklým nesprávným sušením. V souladu s vynálezem se thebain získává z nevysušených kořenů *Papaver bracteatum*.

Nevysušený kořenový materiál se extrahuje a thebain se získává z extraktu známými způsoby. Jako extrakční činidla se používají vodné roztoky kyselin nebo rozpouštědla mísitelná s vodou.

Předpokladem pro použití nevysušeného kořenového materiálu je to, že získávaná rostlinná látka se v kořenech při jejich od-

stranění z přirozeného prostředí nerozkládá. Obecně toto není platné.

Překvapující je ta skutečnost, že se při jednotlivých pokusech v případě rostlin *Papaver bracteatum* množství thebainu obsaženého jak v kořenech ponechaných po sklizni nadzemních částí rostlin v půdě, tak ve sklizených a skladovaných kořenech prakticky nemění. Tak se tedy při způsobu podle vynálezu mohou používat jak kořeny ihned po sklizni tak mezistupňovém skladování.

Přitom je možno sklízet kořeny pouze několik měsíců po uzrání rostlin. Pro zemědělské výrobce rostlinné suroviny je toto velice výhodné, vzhledem k organizaci práce. Skladování sklizených kořenů je možné po dlouhou dobu se zárukou několika měsíců.

Při skladování se teploty výhodně pohybují mezi -5 až $+15$ °C. Nevysušené kořeny je možno nejprve umýt a rozmělnit, výhodně jemně nařezat a homogenizovat. Pak se zpracovávají s vodnými roztoky kyselin při teplotě místnosti nebo za zahřívání, například za podmínek teploty zpětného toku. Je možno použít jak anorganické kyseliny jako je například kyselina chlorovodíková, sírová kyselina, jakož i organické kyseliny jako je například kyselina octová, vinná atd.

Z extraktu se thebain získává běžně známými způsoby, například alkalizací a vytřepáním s organickými rozpouštědly nebo čištěním na sloupci iontoměniče a odpařením alkalicko-vodného eluátu nebo vytřepáváním kyselého extraktu chloroformem. Za odpovídajících technologických předpokladů je výhodné extrahovat rozmělněné kořeny kyselinou chlorovodíkovou a současně zpracovávat chloroformem.

Rovněž je možné extrahovat nevysušené kořeny organickými rozpouštědly mísitelnými s vodou, například nízkými alkoholy nebo acetonem, pak za vakua odpařit do sucha a zbytek převést do kyseliny. Takto získaný kyselý roztok odpovídá výše uvedenému kyselému extraktu a zpracovává se dále stejnými způsoby.

Způsobem podle vynálezu je možno zpracovávat i kořeny *Papaver bracteatum*, které mimo thebainu ještě obsahují vedlejší alkaloidy, například alpinigenin. V takových případech je výhodné zvolit tu variantu způsobu, při kterém se provádí extrakce kyselinou chlorovodíkovou a zpracování chloroformem. Je-li to třeba, vedlejší alkaloidy se získají z vodné fáze běžným způsobem. Při způsobu podle vynálezu se thebain získá mnohem levněji než známým způsobem. Mimo to se odstraní ztráta thebainu, které jsou spojeny s běžně prováděným sušením.

Příklady provedení

Příklad 1

250 g čerstvých kořenů *Papaver bractea-*

tum (= 49,5 g sušiny) se jemně rozřeže, nanesed do vrstev, které se střídají s vrstvami vaty do průtočného extraktoru a 6 hodin se zpracovává při teplotě zpětného toku 3% kyselinou octovou.

pH ochlazeného extraktu (asi 400 ml) se nastaví na hodnotu 9 až 10 koncentrovaným roztokem amoniaku a vyčerpávajícím způsobem se vytřepává s etherem. Po odpaření etherového extraktu se získá 440 mg thebainu čistého při analýze chromatografií na tenké vrstvě.

Příklad 2

50 g čerstvých kořenů *Papaver bracteatum* (= 10,1 g sušiny) se jako výše jemně nařeže a pak homogenizuje. Homogenizovaná směs se rozpustí v 1% kyselině chlorovodíkové a tato směs se silně promíchává 15 minut při teplotě místnosti, pak se rozdělí odstředě-

ním a rostlinný materiál se ještě jednou extrahuje 1% kyselinou chlorovodíkovou 10 minut za silného míchání. Tento extrakt je možno zpracovat různými způsoby:

a) polovina spojených výchozích kapalin se umístí na sloupec (200 ml) Wofatitu-KPS v H^+ formě (VEB Chemie Kombinat Bitterfeld) a alkaloid se plně vymývá 6N vodně-alkoholickým roztokem amoniaku (30:70 obj./obj.). Eluát se odpaří za vakua do sucha, zbytek se rozpustí v malém množství 3% kyseliny sírové, zalkalizuje koncentrovaným roztokem amoniaku a vytřepe etherem. Odpařením etherového roztoku se získá 38 mg při chromatografii na tenké vrstvě čistého thebainu.

b) druhá polovina získaného kyselého extraktu se vyčerpávajícím způsobem vytřepává chloroformem. Po opatrném odpaření organického roztoku zbývá hydrochlorid thebainu obsahující 42 mg zásady.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob získání thebainu z kořenů *Papaver bracteatum* extrakcí vodnými roztoky kyselin nebo organickými rozpouštědly a zpracováním extraktu, vyznačující se tím, že se používá nevysušený kořenový materiál.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím,

že se extrakce nevysušených jemně nařezaných kořenů provádí při teplotě místnosti.

3. Způsob podle bodů 1 a 2 vyznačující se tím, že se extrakce provádí kyselinou chlorovodíkovou a v případě nutnosti se extrakt současně zpracovává chloroformem.