

(11) Lajstromszám:

215 287 A

19507018.6 1995.03.01. DE

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 493/22

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1998. 11. 30.

(73) Szabadalmas:

BAYER AG., Leverkusen (DE)

dr. Bonse, Gerhard, Köln (DE)

(74) Képviselő:

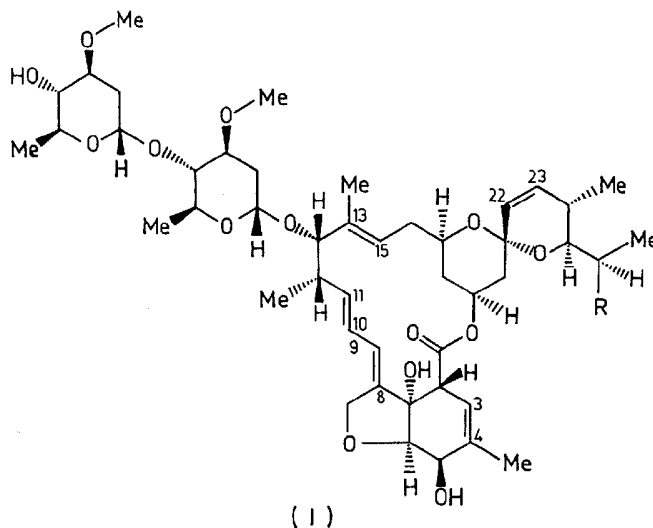
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

Eljárás ivermektin előállítására

KIVONAT

rógen oldószerben, 60–100 °C hőmérsékleten, 10^5 – $1,5 \cdot 10^7$ Pa hidrogénnyomáson olyan katalizátor jelenlétében valósítanak meg, amelyet valamilyen ródiúmsónak hidrazinnal vagy valamilyen hidrazinsóval és valamilyen tercier foszfinnal, vagy valamilyen ródium-foszfin-komplexxnek hidrazinnal vagy valamilyen hidrazinsóval való reagáltatásával állítottak elő.

Az ivermektint, vagyis a 22,23-dihidro-avermektint (I) általános képletű avermektinekből – R jelentése metilcsoport vagy etilcsoport – állítják elő szelektív katalitikus hidrogénezéssel, amit általában aromás szénhid-



(1)

A találmány tárgya új eljárás egy ismert vegyület, az ivermektin előállítására. Az ivermektint kiemelkedően jó biológiai tulajdonságainak köszönhetően széles körben alkalmazzák feregirtó szerként, külső élősködők ellen, rovarirtó szerként és rühellenes szerként.

Ismeretes (az 1689. számú európai szabadalmi leírásból), hogy ivermektint szelektív katalitikus hidrogénezéssel elő lehet állítani B_{1a} - és B_{1b} -avermektinből. Az avermektint biotechnológiai módszerrel *Streptomyces avermitilis* segítségével lehet kinyerni. Az avermektinben öt kettős kötés van, így ahhoz, hogy az ivermektint ebből a kiindulási anyagból elő lehessen állítani, olyan katalizátorra van szükség, amelynek jelenlétében csak a 22,23-as helyzetű kettős kötés hidrogéneződik. Az avermektinek szerkezetét az (I) általános képlet szemlélteti. Az R szubsztituens a B_{1a} -avermektin esetében etilcsoport, a B_{1b} -avermektin esetében pedig metilcsoport.

Az 1689. számú európai szabadalmi leírásból ismeretesek olyan $[(R)_3P]_3RhX$ általános képletű katalizátorok, amelyeket erre a célra fel lehet használni. Különösen jó eredménnyel alkalmazható a $[Ph_3P]_3RhCl$ képletű Wilkinson-katalizátor. Az 1689. sz. európai szabadalmi leírásból kitűnik, hogy ebből a katalizátorból viszonylag nagy mennyiség (0,05–0,5 mol katalizátor/mol avermektin) szükséges ahhoz, hogy megfelelő eredményt lehessen elérni a hidrogénezéssel.

Tekintettel arra, hogy a katalizátor nagyon drága – elsősorban a benne lévő ródium ára miatt –, az 59616. számú európai szabadalmi leírásban az ivermektin előállításához felhasznált tetemes mennyiségű nemesfém visszanyerését javasolták, mégpedig egy különleges visszanyerési eljárással. Az 59616. sz. európai szabadalmi leírás megfelelő példáiból kitűnik, hogy egy évig tartó gyártásfejlesztés után is még nyilvánvalóan akár 10 m% katalizátorra is szükség volt a kiindulási anyag mennyiségére számolva. Ennek a szabadalmi leírásnak az ebben a vonatkozásban legelőnyösebb példájában a katalizátorfelhasználás a kiindulási anyagra számítva nagyobb mint 1 m%.

Szükség van tehát olyan eljárás kidolgozására, amellyel jelentős mértékben csökkenteni lehet az eddig ismert eljárásokhoz képest ivermektin B_{1a} - és B_{1b} -avermektin katalitikus hidrogénezésével megvalósított előállítás során a felhasznált katalizátormennyiséget, mindenekelőtt a drága ródium mennyiségét.

Meglepetéssel tapasztaltuk, hogy amennyiben olyan ródiumkatalizátorokat használunk fel, amelyek foszfinok mellett ligandumokként hidrazinokat is tartalmaznak, tetemes mértékben csökkenteni lehet a B_{1a} - és a B_{1b} -avermektin szelektív hidrogénezéséhez szükséges katalizátor mennyiségét.

A találmány tárgya tehát eljárás ivermektin előállítására B_{1a} - és B_{1b} -avermektin elegyeiből kiindulva, a kiindulási anyag molekuláiban 22,23-as helyzetben levő kettős kötések szelektív katalitikus hidrogénezésével, amelynek során katalizátorként olyan ródiumkomplext alkalmazunk, amelyet valamilyen ródiumsóból, hidrazinból vagy valamilyen hidrazinsóból és valamilyen tercier foszfinból, illetve valamilyen ródium-foszfin-komp-

lexből és hidrazinból vagy valamilyen hidrazinsóból állítunk elő.

Az előbbi bekezdésben említett típusú katalizátorok és az előállításukra alkalmas módszerek ismertek, például a következő szakirodalmi helyekről: 86 046. számú és 283 615. számú európai szabadalmi leírás, valamint Tetrahedron, 7. 19/20. 2087–2089 (1988).

Az új eljárás azzal tűnik ki, hogy a technikai szintet képviselő megoldásokkal szemben az alkalmazott kiindulási anyagra számítva 1 m%-nál kisebb, vagyis a technika állásához képest legfeljebb tizedannyi mennyiségben kell a ródiumot alkalmazni ahhoz, hogy a hatásos és nagy szelektivitású katalizátor jelenléte a kívánt termék keletkezését eredményezze.

A katalitikus hidrogénezést a találmány tárgyát képező eljárás szerint a szokásosan alkalmazott oldószerekben, például alkoholokban vagy aromás oldószerekben – adott esetben alifás szénhidrogének hozzáadásával – valósítjuk meg, például metanolban, metanol és ciklohexán elegyében vagy – előnyösen – toluolban. A reakcióhőmérséklet mintegy 60–100 °C, a hidrogénnyomás pedig körülbelül 10^5 – $1,5 \times 10^7$ Pa. A reakcióidő csökkentése érdekében célszerű túlnyomáson – előnyösen 2×10^6 – 10^7 Pa nyomáson – hidrogénezni.

A hidrogénezés után a reakcióelegyet önmagában ismert módon – például az 59616. számú európai szabadalmi leírásban ismertetett eljárással – vagy úgy dolgozzuk fel, hogy a ródiumot valamilyen reaktív gyantával abszorbeáltatjuk, majd a ródiummentes terméket – például az ismert kristályosítási módszerrel – tisztítjuk.

1. példa

A) A katalizátor előállítása (ismert)

1,00 g (3,80 mmol) ródium-triklorid-trihidrátot 70 °C-on feloldottunk 5,0 ml vízben. Az így kapott oldathoz nitrogénatmoszférában 20 perc alatt hozzáadtunk egy olyan oldatot, amely 25,0 ml acetonban feloldva 1,95 g (7,43 mmol) trifenil-foszfint tartalmaz. Tíz perc elteltével kevertetés közben beadagoltunk 1,90 ml (39,09 mmol) hidrazin-hidrátot, majd az így keletkezett elegyet 3 óra hosszatt forraltuk visszafolyatás mellett. A reakcióelegyet ezt követően még 1 órán keresztül 45 °C-on tartottuk, majd a kicsapódott kristályos szilárd anyagot nitrogénatmoszférában kiszűrtük, és kevés acetonnal, azután pedig dietil-éterrel mostuk. Ilyen módon 1,05 g mennyiségű, narancsszínű szilárd anyagot kaptunk.

B) Hidrogénezés (új)

Az A) pont szerint előállított katalizátorból 10 mg-ot feloldottunk 25 ml toluolban, majd a kapott oldathoz argonatmoszférában egy V4A típusú autoklávban hozzáadtunk 1,1 g mennyiségű, 96 m% B_{1a} -avermektint és 4 m% B_{1b} -avermektint tartalmazó elegyet, valamint 100 mg trifenil-foszfint és 25 ml toluolt tartalmazó oldatot. Ezt a kiindulási anyagot ezután 88 °C-on 2×10^6 Pa hidrogénnyomás alatt kevertetés közben hidrogénez-tük. Tíz óra elteltével a reakcióelegyben a nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás elemzés szerint 86 m% B_{1a} -dihidro-avermektin, 4 m% B_{1b} -dihidro-avermektin és 3 m% B_{1a} -tetrahidroavermektin volt.

2. példa

Az 1. példa A) pontja szerint előállított katalizátorból 15 mg-ot feloldottunk egy olyan oldatban, amelyet úgy készítettünk el, hogy 33,3 ml metanolban és 16,7 ml ciklohexánban feloldottunk 8,6 g mennyiségű, 77,5 m% B_{1a}-avermektint és 18,0 m% B_{1b}-avermektint tartalmazó elegyet. Az így kapott oldathoz hozzáadtunk 80 mg trifenil-foszfint, és a keletkezett elegyet 8 órán keresztül intenzív kevertetés közben 88 °C-on 2×10^6 Pa nyomáson hidrogéneztük. Az így előállított termék 6,2 m% kiindulási anyag mellett 84 m% 22,23-dihidro-avermektint tartalmazott.

3. példa

A) A katalizátor in situ elkészítése

4,45 g ródiium-triklorid-trihidrátot, 11,33 mg trifenil-foszfint, 22,5 µl vizet és 3,0 ml acetont tartalmazó elegyet 30 percig 60 °C-on tartottunk, majd hozzáadtunk 10 µl hidrazin-hidrátot és további 3,0 ml mennyiségű acetont. Az így kapott elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 20 órán át 60 °C-on tartottuk.

B) A 3. példa A) pontja szerint előállított elegyet hozzáadtuk egy olyan oldathoz, amely 50 ml toluolban 8,6 g B_{1a}- és B_{1b}-avermektint tartalmazott. A keletke-

zett elegyet 10 órán át 87 °C-on tartottuk és 10^6 Pa hidrogénnyomáson hidrogéneztük. Az így előállított termék 92,3 m% 22,23-dihidro-avermektint és 3,6 m% tetrahidroavermektint tartalmazott a nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás elemzés eredményei szerint.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás 22,23-dihidro-avermektin előállítására B_{1a}- és/vagy B_{1b}-avermektin ródiium-komplex katalizátor jelenlétében végzett szelektív katalitikus hidrogénezéssel, *azzal jellemezve*, hogy katalizátorként olyan ródiium-komplexet alkalmazunk, amelyet valamilyen ródiumsónak hidrazinnal vagy valamilyen hidrazinsóval és valamilyen tercier foszfinnal, vagy valamilyen ródiium-foszfin-komplexxnek hidrazinnal vagy valamilyen hidrazinsóval való reagáltatásával állítottunk elő.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a katalitikus hidrogénezést 60–100 °C hőmérsékleten 10^5 – $1,5 \times 10^7$ Pa hidrogénnyomáson végezzük.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a katalitikus hidrogénezést aromás szénhidrogén oldószerben hajtjuk végre.

