



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 651 826 A5

⑤ Int. Cl.4: C 07 D 209/36
B 01 J 23/18
B 01 J 27/25

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑲ Gesuchsnummer: 5514/82

⑳ Anmeldungsdatum: 17.09.1982

㉑ Priorität(en): 21.09.1981 GB 8128457

㉒ Patent erteilt: 15.10.1985

㉓ Patentschrift veröffentlicht: 15.10.1985

㉔ Inhaber:
Riker Laboratories, Inc., Northridge/CA (US)

㉕ Erfinder:
Boot, Deryck Francis, Knighton/Leicester (GB)

㉖ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von Adrenochrom.**

⑤⑦ Zur Herstellung von Adrenochrom durch Oxidation von Adrenalin oder einem Salz davon mit einem Persulfat in einem wässrigen Medium bei einem pH-Wert im Bereich von 4 bis 8 wird als Katalysator ein wasserlösliches Wismutsalz verwendet.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Adrenochrom durch Oxidation von Adrenalin oder einem Salz davon mit einem Persulfat in einem wässrigen Medium bei einem pH-Wert im Bereich von 4 bis 8 in Gegenwart von einem oder mehreren wasserlöslichen Metallsalzen, dadurch gekennzeichnet, dass das wasserlösliche Metallsalz ein Wismutsalz ist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das wasserlösliche Wismutsalz, Wismutnitrat, Wismutoxynitrat, Wismutoxycarbonat oder Wismutcitrat ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das wasserlösliche Wismutsalz in einer Menge im Bereich von 0,001 bis 0,01 Mol pro Mol Adrenalin angewandt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das wasserlösliche Wismutsalz in einer Menge im Bereich von 0,005 bis 0,01 Mol pro Mol Adrenalin angewandt wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das wässrige Medium einen Puffer in einer Menge von 4 bis 7 Mol pro Mol Adrenalin enthält.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Puffer in einer Menge von 5 bis 6 Mol pro Mol Adrenalin vorhanden ist.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Persulfat in einer Menge im Bereich von 2,0 bis 2,5 Mol pro Mol Adrenalin vorhanden ist.
8. Verfahren zur Stabilisierung von Adrenochrom, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 Adrenochrom herstellt und letzteres durch Umsetzung mit einer Hydrazinverbindung stabilisiert.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydrazinverbindung Semicarbazid oder Aminoguanidin ist.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Adrenochrom und insbesondere zur Herstellung von Adrenochrom hoher Qualität durch Oxidation von Adrenalin.

Adrenochrom ist ein Zwischenprodukt für Adrenochrommonosemicarbazon und Adrenochrommonoaminoguanidin, die als Hämostatica (blutstillende Mittel) bekannt sind. Adrenochrom wurde kommerziell hergestellt durch Oxidation von Adrenalin oder dessen Salzen mit Kaliumferricyanid in wässrigem Medium. Dieses Verfahren ist unwirtschaftlich im Hinblick auf die grossen Mengen an Kaliumferricyanid, die erforderlich sind, und die sich daraus ergebenden Beseitigungsprobleme zusammen mit einer veränderten Qualität des Produktes. Es wird in der Literatur berichtet, dass Persulfate als Oxidationmittel angewandt werden können. Die Verwendung von Persulfaten ist vorteilhaft, da die mit der Verwendung von Kaliumferricyanid verbundenen Probleme vermieden werden und da die Persulfate wesentlich billiger sind als Kaliumferricyanid. Das Oxidationsverfahren mit Persulfaten läuft jedoch langsam ab, so dass lange Reaktionszeiten erforderlich sind, um eine vollständige Reaktion zu erreichen. Das ist nachteilig im Hinblick auf die Effektivität eines Verfahrens. Ausserdem führt dies zu einer Verringerung der Ausbeuten an Adrenochrom, da das gebildete Adrenochrom weiter oxidiert werden kann und sich zu schwarzen Nebenprodukten während der Reaktion zersetzt. Folglich ist die Oxidation mit Persulfaten ebenfalls für die kommerzielle Herstellung von Adrenochrom nicht günstig.

In der GB-PS 1 519 756 ist ein Verfahren zur Herstellung von Adrenochrom durch Oxidation von Adrenalin oder einem Salz davon mit einem Persulfat in Gegenwart eines wasserlöslichen Salzes von Kupfer, Zink, Nickel oder Cobalt beschrieben. Das Vorhandensein dieser Katalysatoren führt zu einer hohen Reaktionsgeschwindigkeit und einer guten Ausbeute an Adrenochrom hoher Qualität.

Es wurden nun weitere Katalysatoren entwickelt, die wirksam sind zur Katalysierung der Oxidation von Adrenalin mit einem Persulfat.

Die Erfindung betrifft daher ein Verfahren zur Herstellung von Adrenochrom durch Oxidation von Adrenalin oder einem Salz davon mit einem Persulfat in einem wässrigen Medium bei einem pH-Wert im Bereich von 4 bis 8 in Gegenwart von einem oder mehreren wasserlöslichen Salzen von Bismut.

Bismutsalze sind nicht besonders gut löslich in Wasser, aber ihre Löslichkeiten in den bei dem erfindungsgemässen Verfahren angewandten Mengen sind annehmbar.

Das Vorliegen von wasserlöslichen Salzen von Bismut beschleunigt die Oxidationsreaktion, was dazu führt, dass ein Adrenochrom hoher Qualität in hohen Ausbeuten erhalten werden kann. Es können beliebige wasserlösliche Salze von Bismut bei dem erfindungsgemässen Verfahren angewandt werden, obwohl die Nitrat- und Oxinitratsalze bevorzugt sind. Andere geeignete Bismutsalze sind Bismut-oxycarbonat und Bismutcitrat.

Geeignete Persulfate, die bei dem erfindungsgemässen Verfahren angewandt werden können, sind unter anderem Kaliumpersulfat, Natriumpersulfat und Ammoniumpersulfat. Natrium- und Ammoniumpersulfate sind bevorzugt im Hinblick auf ihre gute Löslichkeit in Wasser.

Das wässrige Reaktionsmedium wird auf einem pH-Wert von 4 bis 8 gehalten. Vorzugsweise ist ein Puffer vorhanden, z.B. Natriumhydrogencarbonat, Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumacetat und/oder Natriumacetat. Natriumhydrogencarbonat ist bevorzugt.

Die Oxidationsreaktion von Adrenalin mit dem Persulfat wird in einem wässrigen Medium bei einem pH-Wert von 4 bis 8 in Gegenwart von einem oder mehreren wasserlöslichen Bismutsalzen durchgeführt. Im allgemeinen wird zunächst eine gleichmässige wässrige Lösung von Adrenalin hergestellt durch Zugabe einer Säure wie Salzsäure zu einer wässrigen Dispersion von Adrenalin oder durch direktes Lösen eines Salzes von Adrenalin in Wasser. Die wässrige Lösung wird dann zu einem getrennt hergestellten wässrigen Medium zugegeben enthaltend das Persulfat, den Bismutkatalysator und den Puffer.

Das wasserlösliche Bismutsalz kann in einer Menge von 0,001 bis 0,01 mol, vorzugsweise 0,005 bis 0,01 mol pro mol Adrenalin angewandt werden. Mengen an Bismutsalzen von weniger als 0,001 mol erhöhen die Reaktionsgeschwindigkeit nicht merklich. Mengen von Bismutsalzen von über 0,01 mol können zu einer übermässigen Oxidation führen, die eine Zersetzung des entstandenen Adrenochroms und die Bildung von teerartigen Nebenprodukten verursacht.

Das Persulfat wird im allgemeinen in einer Menge im Bereich von 2,0 bis 2,5 mol pro mol Adrenalin angewandt. Ein Puffer wird im allgemeinen in einer Menge von 4 bis 7 mol, vorzugsweise 5 bis 6 mol pro mol Adrenalin angewandt.

Die Reaktion wird im allgemeinen bei -5 bis $+15^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise 0 bis 5°C durchgeführt. Mit fortschreitender Reaktion färbt sich das Reaktionsgemisch allmählich purpurrot aufgrund der Bildung von Adrenochrom und die Farbe wird mit zunehmendem Gehalt an Adrenochrom tiefer. Die Reaktion wird fortgesetzt, bis die Absorption bei einer Wellenlänge von 495 nm , die durch Probenentnahmen

aus dem Reaktionsgemisch zu einem geeigneten Zeitpunkt während der Reaktion bestimmt wird, ein Maximum erreicht. Auf diese Weise kann die weitere Oxidation des entstandenen Adrenochroms minimal gehalten werden und Adrenochrom kann mit maximaler Ausbeute gebildet werden. Die Reaktionszeit, die für eine maximale Ausbeute erforderlich ist, variiert im allgemeinen zwischen 30 und 45 min. abhängig von der Temperatur des Reaktionsgemisches und der Menge an angewandtem Katalysator. So kann Adrenochrom in maximalen Ausbeuten in sehr kurzer Zeit erhalten werden.

Nach vollständigem Reaktionsablauf wird Adrenochrom als Lösung erhalten. Adrenochrom ist sehr instabil aufgrund seiner o-chinonartigen Struktur und wird daher üblicherweise stabilisiert durch übliche Derivatbildung mit Hydrazinen, z.B. Aminoguanidin, Semicarbazid, Phenylhydrazin, o-Nitrophenylhydrazin, p-Nitrophenylhydrazin und/oder 2,4-Dinitrophenylhydrazin.

Adrenochrommonoaminoguanidin und Adrenochrommonosemicarbazon sind geeignet als Hämostatica und diese Hydrazinderivate dienen sowohl zur Stabilisierung von Adrenochrom als auch zur Herstellung von wirksamen Arzneimitteln. Adrenochrommonoaminoguanidin und Adrenochrommonosemicarbazon, die nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhalten werden sind wesentlich weniger stark gefärbt als solche, die nach dem Verfahren unter Verwendung von Kaliumferricyanid erhalten wird.

Die Stabilisierung von Adrenochrom durch Bildung der Hydrazinderivate und die Isolierung des Produktes können nach dem folgenden Verfahren durchgeführt werden. Die Hydrazinverbindung, z.B. Semicarbazid oder Aminoguanidin, wird zu dem, das nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhaltene Adrenochrom enthaltende Reaktionsgemisch zugegeben. Die Hydrazinverbindung wird im allgemeinen in Wasser in Form des Hydrochlorids oder Sulfats gelöst und wird zu dem Reaktionsgemisch auf einmal oder in mehreren Anteilen zugegeben. Die zugegebene Menge an Hydrazinverbindung liegt im allgemeinen im Bereich von 1,0 bis 1,25 mol pro mol Adrenochrom. Die Stabilisierung wird im allgemeinen 30 min bis 3 h lang bei einer Temperatur von 0 bis 15°C durchgeführt. Die Stabilisierung wird vorzugsweise bei einem pH-Wert von 2 bis 5 durchgeführt, wenn das Hydrazin Monoaminoguanidin ist oder bei einem pH-Wert von 5 bis 7, wenn das Hydrazin Semicarbazid ist. Der optimale pH-Wert für die Stabilisierung von Semicarbazid wird günstigerweise erreicht durch Zugabe eines geeigneten Puffers zu der Semicarbazidlösung vor deren Zugabe zu der Adrenochromlösung. Geeignete Puffersalze sind u.a. die oben erwähnten. Kaliumacetat ist bevorzugt und die angewandte Menge liegt üblicherweise im Bereich von 1,5 bis 2,5 mol pro mol Semicarbazid.

Nach vollständiger Stabilisierung wird das Adrenochrom-Derivat aus dem Reaktionsgemisch isoliert durch Abtrennen des Niederschlags auf übliche Weise, z.B. durch Abfiltrieren und anschliessendes Waschen. Das Adrenochrom-Derivat wird in Form eines Pulvers erhalten. Vor der Abtrennung kann das behandelte Reaktionsgemisch neutralisiert werden mit einer alkalischen Verbindung, z.B. Natriumhydroxid, um das gelöste Adrenochrom-Derivat auszufällen. So isolierte Pulver können auf übliche Weise gereinigt werden, z.B. durch Behandlung mit Aktivkohle, mit Chelaten und/oder Umkristallisieren.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

In ein 3-l-Becherglas wurden 1000 ml destilliertes Wasser, 95,8 g (0,42 mol) Ammoniumpersulfat und 93 g (1,1

mol) Natriumhydrogencarbonat gegeben. Das Gemisch wurde gerührt und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 0,97 g (0,002 mol) $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (in 25 ml 10%iger HCl gelöst) gegeben. Anschliessend wurde eine wässrige Lösung von 44,0 g (0,2 mol) Adrenalinhydrochlorid in 100 ml Wasser innerhalb von 20 min bei 0 bis 5°C zugetropft und danach 30 min bei 0 bis 5°C gerührt. Während der Reaktion wurde ein Teil des Reaktionsgemisches (1 g) entnommen und mit Wasser auf 1000 ml verdünnt und die Absorption der verdünnten Lösung bei einer Wellenlänge von 495 nm gemessen. Die Absorption nahm bis zu einem Maximum nach 30 bis 45 min zu.

Zu der erhaltenen Adrenochromlösung wurde eine Lösung von 23,6 g (0,212 mol) Semicarbazidhydrochlorid und 41,2 g (0,42 mol) Kaliumacetat in 150 ml Wasser innerhalb von 15 min bei einer Temperatur unterhalb 10°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 h gerührt, wobei das Produkt auskristallisierte. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 40,0 g rohes Pulver von Adrenochrommonosemicarbazon. Die Reinigung des Adrenochrommonosemicarbazons wurde erreicht durch Suspendieren des Feststoffs in 25 Volumina Wasser und Behandeln mit einem Überschuss an Natriumhydroxid unter Bildung einer Lösung. Nach Behandlung mit Aktivkohle und Zugabe von Ethylendiamintetra-essigsäure wurde das gereinigte Produkt durch Zugabe von Essigsäure bis zu einem pH-Wert von 5,5 ausgefällt. Das Adrenochrommonosemicarbazon wurde auf übliche Weise isoliert.

Das Infrarot-Absorptionsspektrum und das Ultraviolett-Absorptionsspektrum des gereinigten Adrenochrommonosemicarbazons wurde gemessen. Das IR-Spektrum zeigte die charakteristischen Absorptionen bei 3350, 3190, 1700, 1660, 1560, 1410, 1295, 1195, 1095, 1060, 810 und 560 cm^{-1} . Das UV-Spektrum des gereinigten Pulvers zeigte ein Absorptionsmaximum bei 354 nm. Schmelzpunkt, IR-Spektrum und UV-Spektrum stimmten mit denjenigen von authentischem Adrenochrommonosemicarbazon überein und das Reaktionsprodukt wurde als Adrenochrommonosemicarbazon identifiziert.

Beispiel 2

Adrenochrom wurde auf die in Beispiel 1 angegebene Weise hergestellt. Zu der erhaltenen Adrenochrom-Lösung wurde eine wässrige Lösung von 23,4 g (0,212 mol) Aminoguanidinhydrochlorid in 100 ml Wasser bei einer Temperatur unterhalb 5°C zugegeben. Der pH-Wert der erhaltenen Lösung wurde mit verdünnter HCl auf 2,9 eingestellt und das Gemisch weitere 30 min bei weniger als 15°C gerührt. Während dieser Zeit fiel ein tief-orange-farbener Feststoff aus. Der pH-Wert wurde mit verdünnter Natriumhydroxidlösung auf einen Endwert von 9,0 bis 10,0 eingestellt. Die erhaltene gelb-orange-farbene Ausfällung wurde dann weitere 15 min gerührt. Das Produkt wurde abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Man erhielt 41,0 g rohes Pulver von Adrenochrommonoaminoguanidin. Das rohe Pulver wurde in einer wässrigen Lösung von 5 Gew.-% schwefeliger Säure gelöst und nach Behandlung mit Aktivkohle wurde eine kleine Menge Ethylendiamin-tetraessigsäure zugegeben. Eine wässrige Lösung enthaltend 4 Gew.-% Natriumhydroxid wurde anschliessend zugegeben und der Niederschlag abgetrennt und gewaschen, wobei man reines Adrenochrommonoaminoguanidin erhielt. Das IR- und UV-Spektrum des gereinigten Adrenochrommonoaminoguanidins wurde gemessen. Das IR-Spektrum zeigte die charakteristischen Absorptionen bei 3330, 3170, 1640, 1590, 1500, 1395, 1365, 1330, 1295, 1150, 1070, 860, 815 und 720 cm^{-1} . Das UV-Spektrum zeigte Absorptionsmaxima bei

348 und 445 nm. Das IR- und UV-Spektrum und der Schmelzpunkt stimmten mit denjenigen von authentischen Adrenochrommonoaminoguanidin überein, wodurch die Bildung der gewünschten Verbindung bestätigt wurde.

Beispiel 3

In ein 3-l-Becherglas wurden 1000 ml destilliertes Wasser, 95,8 g (0,42 mol) Ammoniumpersulfat und 93 g (1,1 mol) Natriumhydrogencarbonat gegeben. Das Gemisch wurde gerührt und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 0,5 g (0,001 mol) Bismutoxycarbonat (BiO_2CO_3 , gelöst in 25 ml 10%iger HCl) gegeben. Anschliessend wurde eine wässrige Lösung von 44,0 g (0,2 mol) Adrenalinhydrochlorid in 100 ml Wasser innerhalb von 20 min bei 5°C zugetropft und danach 30 min bei 0 bis 5°C gerührt.

Zu der erhaltenen Adrenochrom-Lösung wurde eine Lösung von 23,6 g (0,212 mol) Semicarbazidhydrochlorid und

41,2 g (0,42 mol) Kaliumacetat in 150 ml Wasser innerhalb von 15 min bei einer Temperatur unterhalb 10°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 h gerührt, wobei das Produkt kristallisierte. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 38,3 g rohes Pulver von Adrenochrommonosemicarbazon, das die charakteristischen Absorptionen bei 3350, 3190, 1700, 1660, 1560, 1410, 1295, 1195, 1095, 1060, 810 und 560 cm^{-1} zeigte. Das UV-Spektrum zeigte ein Absorptionsmaximum bei 354 nm. Das IR- und UV-Spektrum stimmten mit denjenigen einer authentischen Probe von Adrenochrommonosemicarbazon überein.

Beispiel 4

Das Verfahren des Beispiels 3 wurde wiederholt mit der Ausnahme, dass das Bismutoxycarbonat ersetzt wurde durch 0,78 g (0,002 mol) Bismutcitrat $\text{C}_6\text{H}_5\text{BiO}_7$. Man erhielt ähnliche Ergebnisse wie in Beispiel 3 angegeben.