

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **236141**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **417206**

(51) Int.Cl.
C07D 453/04 (2006.01)
G01N 30/02 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **13.05.2016**

(54) **Sposób otrzymywania chininy na drodze deprotonacji chlorowodoru lub siarczanu(VI)
chininy w acetonitrylu**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
20.11.2017 BUP 24/17

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
14.12.2020 WUP 20/20

(73) Uprawniony z patentu:
POLITECHNIKA POZNAŃSKA, Poznań, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:
JULIUSZ PERNAK, Poznań, PL
TOMASZ RZEMIENIECKI, Szczecinek, PL

PL 236141 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania chininy na drodze deprotonacji chlorowodoru lub siarczanu(VI) chininy w acetonitrylu, mający zastosowanie w syntezie chiralnych faz stacjonarnych do kolumn chromatograficznych.

Chinina ((R)-[(2S,4S,5R)-5-etenilo-1-azabicyklo[2.2.2]okt-2-ylol](6-metoksychinolin-4-ylol)metanol) o wzorze 1, jest powszechnie znanym alkaloidem naturalnego pochodzenia, zaś jego odkrycie i wyizolowanie datuje się na rok 1820. Jest to skuteczny lek przeciwko malarii wywołanej przez różne gatunki pierwotniaków z rodzaju *Plasmodium*, oprócz tego wykazuje działanie lecznicze wobec innych chorób wywołanych przez podobne organizmy jednokomórkowe, np. wobec babeszjozy. Działanie lecznicze chininy polega na tworzeniu kompleksów z kwasami nukleinowymi pierwotniaków, co uniemożliwia im normalne funkcjonowanie. Chinina wykazuje również działanie przeciwzapalne oraz przeciwbólowe, bywa również stosowana jako remedium na patologiczne skurcze kończyn dolnych, niemniej jednak w dużych dawkach wykazuje neurotoksyczność wobec organizmu ludzkiego. Obecność dwóch chiralnych atomów węgla w cząsteczce chininy warunkuje również jej zastosowanie chemiczne – stanowi ona składnik faz stacjonarnych do rozdzielania enancjomerów w chromatografii kolumnowej. Funkcję tę po raz pierwszy opisano w pracy C. Rosini, C. Bertucci, D. Pini, P. Altemura, P. Salvadori, w: *Tetrahedron Lett.*, 1985. Chinina jest również stosowana jako katalizator w szerokim spektrum reakcji stereoselektywnych.

Znana jest metodyka syntezy chininy, ale jest to nieoptymalny proces jej otrzymywania. Chinina występuje naturalnie w korze roślin z rodzaju chinowiec (*Cinchona L.*) i może być ekstrahowana ze zalkalizowanego surowca za pomocą alkoholu lub przeprowadzana w sól kwasu mineralnego (zwykle chlorowodorek lub siarczan(VI)) i oddzielana. Pozostałe alkaloidy i zanieczyszczenia organiczne mogą być usunięte na drodze rekryształizacji siarczanu(VI) lub chlorowodoru w wodzie – otrzymuje się wtedy preparat o stosunkowo wysokiej czystości.

Niniejszy wynalazek opisuje nowy, efektywny sposób przeprowadzania chlorowodoru i siarczanu(VI) chininy do postaci wolnej zasady z wykorzystaniem alternatywnego środowiska reakcji. Zastosowanie acetonitrylu w roli rozpuszczalnika pozwala na otrzymanie produktu wysokiej czystości nawet w przypadku użycia zanieczyszczonych substratów, zaś cały proces prowadzony jest w łagodnych warunkach temperaturowych.

Istotą wynalazku jest sposób otrzymywania chininy o wzorze 1 na drodze deprotonacji chlorowodoru lub siarczanu(VI) chininy w acetonitrylu, który polega na tym, że dwuwodny chlorowodorek chininy o wzorze 2 albo jednowodny siarczan(VI) chininy o wzorze 3, albo bezwodny chlorowodorek chininy o wzorze 4, albo bezwodny siarczan(VI) chininy o wzorze 5 rozpuszcza się w acetonitrylu i poddaje reakcji chemicznej w temperaturze 20°C i czasie co najmniej 20 minut, następnie odsącza się wytrącony osad, zatęża przesącz do objętości równej od 5% do 15% objętości początkowej, dalej przesącz chłodzi się do temperatury 5°C, po czym odsącza się kolejną porcję wytrąconego osadu, następnie stałą pozostałość deprotonacji rozdrabnia się, w dalszej kolejności otrzymaną chininę poddaje się procesowi oczyszczania, a następnie suszy w temperaturze 30÷50°C pod obniżonym ciśnieniem.

Korzystnym jest, gdy mieszaninę chininy z chlorkiem sodu oczyszcza się poprzez przemycie wodą destylowaną.

Także korzystnym jest, gdy mieszaninę chininy i siarczanu (VI) sodu oczyszcza się poprzez rozpuszczenie chininy w procesie ługowania metanolem i oddzielenie stałej soli nieorganicznej na drodze sączenia, a następnie odparowanie metanolu z przesączu.

Dzięki zastosowaniu rozwiązania według wynalazku uzyskano następujące efekty techniczno-ekonomiczne:

- opracowano wydajną metodę otrzymywania chininy z jej soli mineralnych, otrzymany produkt można łatwo oddzielić poprzez odsączenie i przemycie,
- reakcja deprotonacji prowadzona jest w krótkim czasie bez konieczności podgrzewania układu,
- wydajność reakcji przeprowadzonej według opisanej metody jest bardzo wysoka i mieści się w przedziale od 93 do 98%,
- otrzymane produkty charakteryzuje wysoka czystość, nawet w przypadkach użycia zanieczyszczonych substratów,
- chinina krystalizuje w układzie o niskiej zawartości wody, co przeciwdziała powstawaniu formy uwodnionej tego alkaloidu,

- odpędzony z układu acetonitryl może zostać w łatwy sposób zregenerowany i zawrócony do procesu.

Sposób otrzymywania chininy w reakcji deprotonacji w acetonitrylu został zilustrowany w poniższych przykładach:

Przykład I

Sposób wytwarzania chininy z dwuwodnego chlorowodoru chininy:

W kolbie zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono 0,005 mol (1,98 g) oczyszczonego dwuwodnego chlorowodoru chininy i rozpuszczono w 50 cm³ acetonitrylu. Następnie do układu dodano 0,005 mol (0,28 g) wodorotlenku potasu i włączono mieszanie. Reakcję prowadzono w czasie 20 minut w temperaturze 20°C. Następnie odsączono wytrącony osad, a przesącz zatężono z wykorzystaniem rotacyjnej wyparki próżniowej do 10% pierwotnej objętości. Układ następnie schłodzono do 5°C i odsączono kolejną porcję wytrąconego osadu. Odsączony osad rozdrobiono i obficie przemyto wodą destylowaną o temperaturze 20°C celem odmycia chlorku potasu, po czym suszono w warunkach obniżonego ciśnienia w temperaturze 40°C w czasie 72 godzin. Otrzymano chininę w postaci wolnej zasady z wydajnością 98%.

Strukturę związku potwierdzono wykonując widmo protonowego oraz węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ [ppm] = 1,42 (m, 1 H); 1,72 (m, 4 H); 2,19 (m, 1 H); 2,47 (m, 2 H); 2,88 (dd, J=10,13; 13,33 Hz, 1 H); 3,10 (q, J=7,43 Hz, 1 H); 3,24 (m, 1 H); 3,55 (br. s, 2 H); 3,91 (s, 3 H); 4,92 (d, J=10,47 Hz, 1 H); 4,98 (d, J=17,39 Hz, 1 H); 5,30 (t, J=5,23 Hz, 1 H); 5,84 (m, 1 H); 7,40 (dd, J=2,53; 9,12 Hz, 1 H); 7,54 (s, 1 H); 7,55 (s, 1 H); 7,96 (d, J=9,28 Hz, 1 H); 8,70 (d, J=4,39 Hz, 1 H).

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ [ppm] = 23,9; 27,4; 27,5; 39,6; 41,9; 55,5; 55,9; 60,6; 70,9; 102,46; 114,03; 119,1; 121,0; 127,1; 131,2; 142,5; 144,0; 147,5; 149,3; 156,8.

Analiza elementarna CHN dla C₂₀H₂₄N₂O₂ (M_{mol} = 324,42 g/mol): wartości obliczone (%): C = 74,04; H = 7,46; N = 8,64; wartości zmierzone: C = 74,12; H = 7,58; N = 8,47.

Zmierzony zakres temperatury topnienia produktu: 177÷178°C.

Przykład II

Sposób wytwarzania chininy z jednowodnego siarczanu(VI) chininy:

W kolbie reakcyjnej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono roztwór 0,012 mol (4,70 g) jednowodnego siarczanu(VI) chininy rozpuszczonego w 80 cm³ acetonitrylu, następnie dodano 0,012 mol (0,48 g) wodorotlenku sodu. Włączono mieszanie i prowadzono reakcję w czasie dalszych 40 minut, zachowując stałą temperaturę równą 20°C. W dalszej kolejności odsączono wytrącony osad, po czym zatężono przesącz do 15% początkowej objętości, ochłodzono do 10°C, a kolejną porcję wytrąconego osadu odsączono. Następnie osad ługowano 50 cm³ metanolu i dokładnie wymieszano. Z tak powstałej mieszaniny usunięto nierozpuszczoną sól nieorganiczną na drodze sączenia pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie odparowano metanol z wykorzystaniem wyparki próżniowej. Pozostałość suszono w warunkach obniżonego ciśnienia w temperaturze 30°C w czasie 48 godzin do otrzymania gotowego produktu. Wydajność procesu wyniosła 94%.

Strukturę związku potwierdzono wykonując widmo protonowego oraz węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ [ppm] = 1,41 (m, 1 H); 1,72 (m, 4 H); 2,19 (m, 1 H); 2,46 (m, 2 H); 2,88 (dd, J=10,19; 13,28 Hz, 1 H); 3,10 (q, J=7,48 Hz, 1 H); 3,24 (m, 1 H); 3,55 (br. s, 2 H); 3,91 (s, 3 H); 4,92 (d, J=10,79 Hz, 1 H); 4,99 (d, J=16,98 Hz, 1 H); 5,31 (t, J=5,26 Hz, 1 H); 5,84 (m, 1 H); 7,40 (dd, J=2,54; 9,16 Hz, 1 H); 7,54 (s, 1 H); 7,55 (s, 1 H); 7,96 (d, J=9,29 Hz, 1 H); 8,70 (d, J=4,39 Hz, 1 H).

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ [ppm] = 23,9; 27,4; 27,5; 39,6; 41,9; 55,5; 55,9; 60,6; 70,9; 102,46; 114,03; 119,1; 121,0; 127,1; 131,2; 142,5; 144,0; 147,5; 149,3; 156,8.

Analiza elementarna CHN dla C₂₀H₂₄N₂O₂ (M_{mol} = 324,42 g/mol): wartości obliczone (%): C = 74,04; H = 7,46; N = 8,64; wartości zmierzone: C = 73,92; H = 7,61; N = 8,69.

Zmierzony zakres temperatury topnienia produktu: 176÷177°C.

Przykład III

Sposób wytwarzania chininy z bezwodnego chlorowodoru chininy:

W reaktorze wyposażonym w mieszadło magnetyczne umieszczono 0,1 mol (36,9 g) technicznego bezwodnego chlorowodoru chininy, po czym wprowadzono w 300 cm³ acetonitrylu. Następnie dodano zawiesinę 0,1 mola (2,40 g) wodorotlenku litu w 20 cm³ acetonitrylu i rozpoczęto mieszanie układu. Reakcję deprotonacji prowadzono w czasie 40 minut w temperaturze 20°C. Po zakończeniu

reakcji odsączono pozostałość stałą, a przesącz stopniowo zatężano i odsączano kolejne porcje osadu, aż do zatężenia do 5% początkowej objętości przesącza. Osad rozdrobniono i przemyto znaczną ilością wody destylowanej o temperaturze 20°C. Produkt następnie suszono w warunkach obniżonego ciśnienia w ciągu 96 godzin, zachowując temperaturę suszenia równą 50°C. Otrzymano chininę z wydajnością 93%.

Strukturę związku potwierdzono wykonując widmo protonowego oraz węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

^1H NMR (DMSO- d_6) δ [ppm] = 1,42 (m, 1 H); 1,72 (m, 4 H); 2,20 (m, 1 H); 2,47 (m, 2 H); 2,88 (dd, $J=10,14$; 13,38 Hz, 1 H); 3,10 (q, $J=7,46$ Hz, 1 H); 3,25 (m, 1 H); 3,55 (br. s, 2 H); 3,91 (s, 3 H); 4,93 (d, $J=10,42$ Hz, 1 H); 4,98 (d, $J=17,46$ Hz, 1 H); 5,31 (t, $J=5,22$ Hz, 1 H); 5,84 (m, 1 H); 7,40 (dd, $J=2,57$; 9,14 Hz, 1 H); 7,54 (s, 1 H); 7,55 (s, 1 H), 7,96 (d, $J=9,37$ Hz, 1 H); 8,70 (d, $J=4,52$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ [ppm] = 23,9; 27,4; 27,5; 39,6; 41,9; 55,5; 55,9; 60,6; 70,9; 102,46; 114,03; 119,1; 121,0; 127,1; 131,2; 142,5; 144,0; 147,5; 149,3; 156,8.

Analiza elementarna CHN dla $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ ($M_{\text{mol}} = 324,42$ g/mol): wartości obliczone (%): C = 74,04; H = 7,46; N = 8,64; wartości zmierzone: C = 74,17; H = 7,38; N = 8,51.

Zmierzony zakres temperatury topnienia produktu: 177÷178°C.

Przykład IV

Sposób wytwarzania chininy z bezwodnego siarczanu(VI) chininy:

W reaktorze zaopatrzonym w mieszadło magnetyczne umieszczono roztwór 0,04 mol (14,94 g) bezwodnego siarczanu(VI) chininy rozpuszczonego w 200 cm³ acetonitrylu, następnie dodano 0,04 mol (2,24 g) wodorotlenku potasu. Włączono mieszanie i reakcję prowadzono w czasie kolejnych 45 minut, zachowując stałą temperaturę układu reakcyjnego równą 20°C. W dalszej kolejności odsączono wytrącony osad, po czym zatężono przesącz do 10% początkowej objętości, ochłodzono do 5°C, po czym odsączono kolejną porcję wytrąconego osadu. Następnie zebrany osad ługowano 150 cm³ metanolu. Z powstałej mieszaniny odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem fazę stałą, a następnie odparowano metanol. Pozostałość po odpędzeniu metanolu suszono w warunkach obniżonego ciśnienia w temperaturze 40°C w czasie 72 godzin do otrzymania gotowego produktu. Wydajność procesu wyniosła 96%.

Strukturę związku potwierdzono wykonując widmo protonowego oraz węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

^1H NMR (DMSO- d_6) δ [ppm] = 1,42 (m, 1 H); 1,72 (m, 4 H); 2,19 (m, 1 H); 2,45 (m, 2 H); 2,88 (dd, $J=10,17$; 13,26 Hz, 1 H); 3,10 (q, $J=7,45$ Hz, 1 H); 3,23 (m, 1 H); 3,55 (br. s, 2 H); 3,91 (s, 3 H); 4,92 (d, $J=10,79$ Hz, 1 H); 4,99 (d, $J=16,92$ Hz, 1 H); 5,32 (t, $J=5,27$ Hz, 1 H); 5,85 (m, 1 H); 7,40 (dd, $J=2,52$; 9,23 Hz, 1 H); 7,54 (s, 1 H); 7,55 (s, 1 H), 7,96 (d, $J=9,24$ Hz, 1 H); 8,70 (d, $J=4,42$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ [ppm] = 23,9; 27,4; 27,5; 39,6; 41,9; 55,5; 55,9; 60,6; 70,9; 102,46; 114,03; 119,1; 121,0; 127,1; 131,2; 142,5; 144,0; 147,5; 149,3; 156,8.

Analiza elementarna CHN dla $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ ($M_{\text{mol}} = 324,42$ g/mol): wartości obliczone (%): C = 74,04; H = 7,46; N = 8,64; wartości zmierzone: C = 74,16; H = 7,58; N = 8,53.

Zmierzony zakres temperatury topnienia produktu: 176÷177°C.

Przykład V

Sposób wytwarzania chininy z dwuwodnego chlorowodoru chininy:

W reaktorze umieszczono techniczny dwuwodny chlorowodorek chininy w ilości 0,4 mol (158,8 g) i rozpuszczono w 1600 cm³ acetonitrylu. W dalszej kolejności dodano 0,4 mol (22,4 g) wodorotlenku potasu i uruchomiono mieszanie. Reakcję prowadzono w czasie 1 godziny, utrzymując w reaktorze stałą temperaturę 20°C. Następnie oddzielono fazę stałą z mieszaniny poreakcyjnej na drodze sączenia, a przesącz stopniowo zatężano do 5% początkowej objętości, na każdym kroku oddzielając fazę stałą od ciekłej. Stały osad następnie poddano mechanicznemu rozdrobnieniu w młynie kulowym, po czym umieszczono w strumieniu wody demineralizowanej do pełnego odmycia soli nieorganicznej. Pozostałość stałą następnie suszono w warunkach obniżonego ciśnienia w czasie 72 godzin w temperaturze 45°C do otrzymania gotowego produktu. Wydajność procesu wyniosła 96%.

Strukturę związku potwierdzono wykonując widmo protonowego oraz węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

^1H NMR (DMSO- d_6) δ [ppm] = 1,41 (m, 1 H); 1,72 (m, 4 H); 2,19 (m, 1 H); 2,47 (m, 2 H); 2,88 (dd, $J=10,42$; 13,15 Hz, 1 H); 3,10 (q, $J=7,56$ Hz, 1 H); 3,26 (m, 1 H); 3,56 (br. s, 2 H); 3,91 (s, 3 H); 4,92 (d, $J=10,58$ Hz, 1 H); 4,98 (d, $J=17,42$ Hz, 1 H); 5,30 (t, $J=5,32$ Hz, 1 H); 5,85 (m, 1 H); 7,40 (dd, $J=2,56$; 9,19 Hz, 1 H); 7,55 (s, 1 H); 7,55 (s, 1 H), 7,96 (d, $J=9,16$ Hz, 1 H); 8,70 (d, $J=4,41$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ [ppm] = 23,9; 27,4; 27,5; 39,6; 41,9; 55,5; 55,9; 60,6; 70,9; 102,46; 114,03; 119,1; 121,0; 127,1; 131,2; 142,5; 144,0; 147,5; 149,3; 156,8.

Analiza elementarna CHN dla $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ ($M_{\text{mol}} = 324,42$ g/mol): wartości obliczone (%):

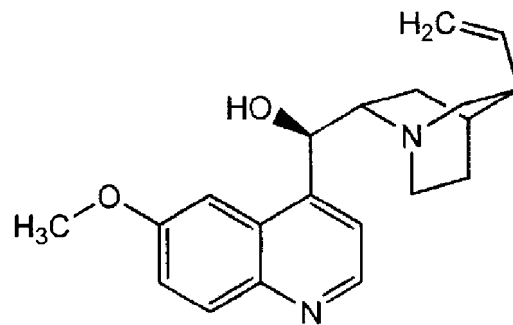
C = 74,04; H = 7,46; N = 8,64; wartości zmierzone: C = 74,15; H = 7,41; N = 8,74.

Zmierzony zakres temperatury topnienia produktu: $177 \div 178^\circ\text{C}$.

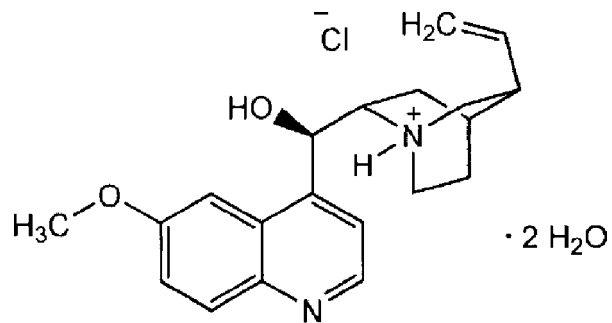
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania chininy na drodze deprotonacji chlorowodoru lub siarczanu(VI) chininy w acetonitrylu, **znamienny tym**, że dwuwodny chlorowodorek chininy o wzorze 2 albo jednowodny siarczan(VI) chininy o wzorze 3, albo bezwodny chlorowodorek chininy o wzorze 4, albo bezwodny siarczan(VI) chininy o wzorze 5 rozpuszcza się w acetonitrylu i poddaje reakcji chemicznej w temperaturze 20°C i czasie co najmniej 20 minut, następnie odsącza się wytrącony osad, zatęża przesącz do objętości równej od 5% do 15% objętości początkowej, dalej przesącz chłodzi się do temperatury 5°C , po czym odsącza się kolejną porcję wytrąconego osadu, następnie stałą pozostałość deprotonacji rozdrabnia się, w dalszej kolejności otrzymaną chininę poddaje się procesowi oczyszczania, a następnie suszy w temperaturze $30 \div 50^\circ\text{C}$ pod obniżonym ciśnieniem.
2. Sposób otrzymywania chininy według zastrz. 1, **znamienny tym**, że mieszaninę chininy z chlorkiem sodu oczyszcza się poprzez przemycie wodą destylowaną.
3. Sposób otrzymywania chininy według zastrz. 1, **znamienny tym**, że mieszaninę chininy i siarczanu (VI) sodu oczyszcza się poprzez rozpuszczenie chininy w procesie ługowania metanolem i oddzielenie stałej soli nieorganicznej na drodze sączenia, a następnie odparowanie metanolu z przesączu.

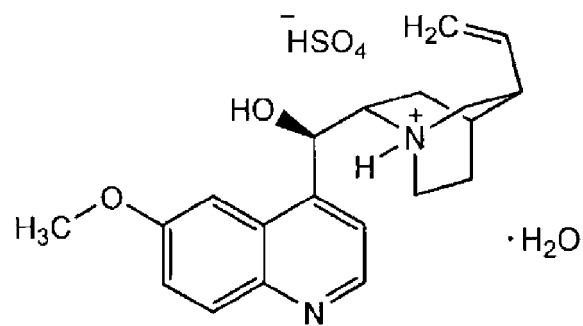
Rysunki



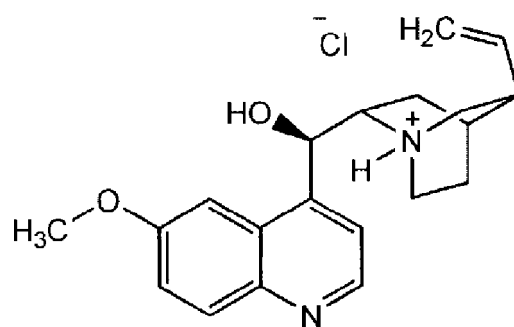
Wzór 1



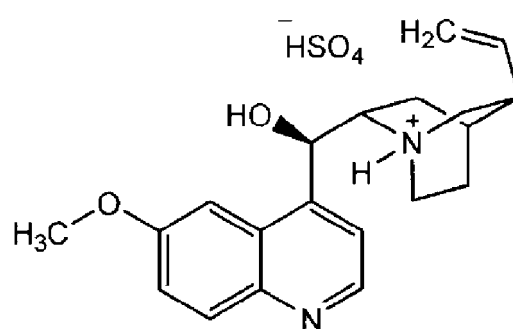
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5