

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

92542

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 19.12.74 (P. 176609)

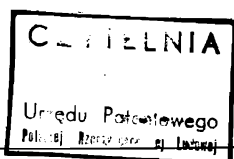
Pierwszeństwo: 20.12.73 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 57/06

Int. Cl.²
C07D 519/04



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT.,
Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania N-formylowych pochodnych alkaloidów dwiindolowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-formylowych pochodnych alkaloidów dwiindolowych przez utlenianie grup metylowych związanych z atomem azotu przy jednym z członów indolowych w tych alkaloidach. Dokładniej mówiąc, przedmiotem wynalazku jest sposób przeprowadzenia konwersji alkaloidów dwiindolowych, które, w członach indolowych, mają jeden atom azotu podstawiony grupą metylową. A więc takie alkaloidy jak winblastyna, leurozyna i dwuhydrowinblastyna przeprowadza się przez selektywne utlenienie wspomnianych grup N-metylowych w odpowiednie pochodne N-formylowe, a mianowicie w winkrystynę, N-formylleurozynę i dwuhydrowinkrystynę.

Po raz pierwszy opisano utlenianie winblastyny i leurozyny odpowiednio do winkrystyny i N-formylleurozyny w opisie patentowym Republiki Południowej Afryki nr 72/8535) winblastynę lub leurozynę, albo ich sól addycyjną rozpuszcza się w acetonie, dodaje lodowatego kwasu octowego i otrzymany roztwór schładza do temperatury pomiędzy -55 i -60°C . Rozpuszczone alkaloidy indolowe utlenia się przy ciągłym chłodzeniu kwasem chromowym (CrO_3) lub też jego solą np. dwuchromianem potasu rozpuszczonym w bezwodniku kwasu octowego. Reakcja zachodzi w ciągu 5–10 minut. W ten sposób utleniając winblastynę otrzymuje się winkrystynę i odmetylowaną przy azocie winblastynę. Jeżeli surowcem wyjściowym jest leurozyna to produktami są N-formylleurozyna i od-

2

metylowana leurozyna. Otrzymane produkty można rozdzielić w postaci wolnych zasad lub soli addycyjnych przez chromatografię na kolumnie z tlenku glinu i w ten sposób otrzymać pojedyncze składniki.

Alternatywnie, w zalecanej metodzie przeprowadzenia procesu utleniania kwasem chromowym, którą opisano wyżej, można surowy produkt utlenienia, zanieczyszczony pochodnymi odmetylowanymi przy azocie indolowym, przeprowadzić w sól addycyjną i sformylować ją kwasem mrówkowym rozpuszczonym w bezwodniku kwasu octowego. Z odmetylowanej przy azocie winblastyny lub leurozyny, które tworzą się na skutek małej selektywności reakcji utleniania, otrzymuje się w tym przypadku dalsze ilości odpowiednio winkrystyny lub N-formylleurozyny.

Opisany wyżej proces utleniania ma jednak pewną wadę a mianowicie kwas chromowy jest za silnym środkiem utleniającym. Z tej to przyczyny otrzymany produkt utlenienia jest zanieczyszczony pochodnymi odmetylowanymi nawet wtedy, gdy przestrzega się ściśle warunków reakcji, takich jak temperatura, czas reakcji itp. Koniecznym staje się dodatkowe stadium formylowania, aby przeprowadzić odmetylowane produkty uboczne w pożądaną pochodną formylową, czyli win/krystynę lub N-formylleurozynę.

Podczas badań, które miały na celu znalezienie sposobu usunięcia wspomnianych mankamentów,

stwierdzono, że grupę N-metylową indolu można utlenić selektywnie do grupy N-formylowej, jeśli utlenianie prowadzi się tlenem w obecności katalizatora metalicznego np. gąbki platynowej.

Sposób według wynalazku wytwarzania alkaloidów N-formyloindolowych takich jak winkrystyna, N-formyloleurozyna lub dwuhydrowinkrystyna przez utlenianie odpowiednich pochodnych alkaloidów dwuindolowych, posiadających jeden indolowy atom azotu podstawiony grupą metylo-
 5 wa, polega na tym, że utlenianie prowadzi się tlenem w kwasie mrówkowym, lub też w mieszaninie kwasu mrówkowego z aromatycznym rozpuszczalnikiem organicznym, korzystnie z benzenem, w obecności metalicznego platynowca jako katalizatora np. platyny lub palladu, korzystnie wobec
 10 czerni platynowej lub gąbki platynowej. Produkty utlenienia wydziela się z mieszaniny reakcyjnej, oczyszcza w dowolny sposób i — jeżeli zachodzi tego potrzeba — przeprowadza w sól addycyjną lub też wytrąca wolną zasadę z otrzymanej soli.

Proces sposobem według wynalazku korzystnie prowadzi się w następujący sposób: sól addycyjną dowolnego kwasu, korzystnie siarczan alkaloidu indolowego, np. siarczan winblastyny lub siarczan leurozyny rozpuszcza się w wodzie i następnie za-
 25 daje wodnym roztworem wodorotlenku alkalicznego, najlepiej wodą amoniakalną, do wartości pH 8—9. Z tak sporządzonego wodnego roztworu wolnej zasady alkaloidu ługuje się ją rozpuszczalnikiem organicznym nierozpuszczalnym w wodzie np. benzenem, toluenem, dwuchlorometanem, 1,2-
 30 dwuchloroetanem lub korzystnie chloroformem. Po całkowitym wyekstrahowaniu alkaloidu połączone porcje ekstraktu suszy się i odparowuje do sucha, korzystnie pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną suchą pozostałość rozpuszcza się w stężonym kwasie mrówkowym i powietrze nad tym roztworem zastępuje się tlenem. Następnie podczas
 35 mieszania dodaje się katalizatora z rodziny platynowców np. metaliczną platynę, czerni platynową, gąbkę platynową lub pallad albo węgiel aktywny. Wskazaniem jest przechowywanie katalizatora w atmosferze tlenowej przed dodaniem go do roztworu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w strumieniu
 40 tlenu. Postęp reakcji można sprawdzać za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Już po niewiele godzinach można stwierdzić obecność produktów utlenienia. Całkowite zakończenie utleniania trwa w temperaturze pokojowej w ciągu 18—20 godzin. W niższych temperaturach szybkość reakcji jest
 45 zbyt niska, zaś w wyższych temperaturach zwiększeniu szybkości reakcji może towarzyszyć tworzenie się produktów ubocznych. Tak więc korzystnie jest prowadzić reakcję w temperaturze pokojowej.

Gdy zakończy się reakcję utleniania, wtedy katalizator oddziela się od mieszaniny reakcyjnej przez przesączenie jej, przesącz rozcieńcza się wodą, otrzymany roztwór chłodzi się lodem do tempera-
 50 tury około 5°C i alkalinizuje się go do wartości pH 8—9 dodając zasady, np. wodorotlenku amonu. W trakcie alkalinizowania starannie pilnuje się, żeby temperatura roztworu nie przekroczyła 30°.

Tak otrzymany roztwór utlenionego alkaloidu

podaje się ekstrakcji rozpuszczalnikiem organicznym, nie mieszającym się z wodą, np. benzenem, chloroformem, dwuchlorometanem, 1,2-dwuchloro-
 5 etanem a najlepiej chloroformem. Ekstrakty organiczne łączy się razem i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymany w ten sposób produkt utleniania w postaci wolnej zasady zamienia się znany sposóbem w sól addycyjną, najlepiej w siarczan, przez
 10 rozpuszczenie zasady w rozpuszczalniku organicznym mieszającym się z wodą, np. w metanolu, korzystnie w etanolu i następnie zadanie rozcieńczonym, etanolem roztworem kwasu siarkowego. Otrzymana w ten sposób siarczanowa sól addycyj-
 15 na może być — o ile zachodzi potrzeba — poddana dalszej krystalizacji np. z etanolu.

Przykład I. 0,5 g siarczanu winblastyny rozpuszcza się w 15 ml odmineralizowanej wody. Do
 20 otrzymanego roztworu dodaje się tyle stężonego wodorotlenku amonowego aby jego wartość pH wynosiła 8,5. Wtedy roztwór ten ekstrahuje się trzykrotnie 10 mililitrowymi porcjami chloroformu. Oddzielone warstwy chloroformowe zlewa się
 25 razem, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, odsąca i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną suchą pozostałość rozpuszcza się w 30 ml kwasu mrówkowego (98—100%), powietrze w kolbie usuwa się prze-
 30 puszczać tlen i dodaje małymi porcjami w ciągu jednej minuty 0,5 g czerni platynowej (przechowywanej również w atmosferze tlenowej). Mieszaninę miesza się przepuszczając strumień gazowego tlenu. Po dwóch godzinach można już
 35 stwierdzić obecność winkrystyny metodą chromatografii cienkowarstwowej (na warstwie adsorbującej z „aluminium oxide Cr. Merck”; Chromatogram nanosi się chloroformem zawierającym
 40 0,5% metalu i rozwija stężonym kwasem fosforowym z dodatkiem 1% siarczanu cerowoamonowego). Utlenianie dobiega końca po upływie 18—20 godzin. Po tym czasie w mieszaninie reakcyjnej nie można praktycznie wykryć winblastyny. Na-
 45 stępnie odsąca się czerni platynową, przesącz rozcieńcza pięciokrotną objętością wody, chłodzi do temperatury 5°C i doprowadza się odczyn roztworu do wartości pH 8,5 przez dodanie stężonego roztworu wodorotlenku amonowego.

Wolną winkrystynę ekstrahuje się trzema por-
 50 cjami chloroformu po 30 ml każda. Oddzielone warstwy organiczne zlewa się razem suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną amorficzną surową zasadę rozpuszcza się w eta-
 55 nolu i wytrąca winkrystynę w postaci siarczanu jednoprocentowym roztworem kwasu siarkowego w etanolu. Sól siarczanowa może być w razie
 60 potrzeby przekrystalizowana z etanolu. Wydajność: 0,31 g siarczanu winkrystyny.

Przykład II. 50 mg siarczanu winblastyny
 60 przeprowadza się w wolną zasadę, jak to opisano w przykładzie I. Pozostałość po odparowaniu rozpuszcza się w 3 ml mieszaniny 6:1 benzenu i kwasu mrówkowego.

200 mg katalizatora, zawierającego 5% palladu
 65 osadzonego na węglu aktywnym, rozbętanego w

2 ml takiej samej mieszaniny benzenu i kwasu mrówkowego dodaje się do mieszanego roztworu zasady alkaloidowej. Mieszaninę reakcyjną miesza się w atmosferze tlenu, w temperaturze pokojowej w ciągu 18–20 godzin. Powstały produkt wyodrębnia się tak jak to opisano w przykładzie I. Siarczan winkrystyny otrzymuje się z 57% wydajnością.

Przykład III. 50 mg siarczanu leurozyny zamienia się w wolną zasadę jak to opisano w przykładzie I. Pozostałość po odparowaniu rozpuszcza się w 3 ml kwasu mrówkowego i podczas mieszania dodaje się zawiesinę 200 mg katalizatora zawierającego 5% palladu osadzonego na węglu aktywnym. Mieszaninę reakcyjną miesza się w atmosferze tlenowej w ciągu 20 godzin w temperaturze pokojowej. Produkt wyodrębnia się w sposób opisany w przykładzie I. Siarczan N-formyloleurozyny otrzymuje się z 48% wydajnością.

Otrzymany siarczan N-formyloleurozyny ma temperaturę topnienia 248–252°C; $(\alpha)_{D}^{20} = +37^{\circ}$ ($c = 1$, H_2O).

Z siarczanu N-formyloleurozyny otrzymuje się wodną zasadę N-formyleurozyny w sposób opisany

w przykładzie I. Wolna zasada ma temperaturę topnienia 209–211°C;

$(\alpha)_{D}^{20} = +80,3^{\circ}$ ($c = 1$, $CHCl_3$). Widma leurozyny i N-formyloleurozyny w podczerwieni są prawie identyczne, jedynie w widmie tej ostatniej pojawia się pasmo absorbcyjne przy 1672 cm^{-1} odpowiadające drganiom grupy formylowej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania N-formylowych pochodnych alkaloidów dwuindolowych przez utlenianie odpowiednich alkaloidów dwuindolowych z jednym atomem azotu indolowego podstawionym grupą metylową, **znamienny tym**, że utlenienie prowadzi się tlenem w kwasie mrówkowym lub w mieszaninie kwasu mrówkowego i rozpuszczalnika organicznego, korzystnie benzenu, w obecności katalizatora platynowcowego, korzystnie czerni platynowej, gąbki platynowej lub palladu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że utlenienie prowadzi się w temperaturze pokojowej.