



289409

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA OBTENER UN NUEVO ALCALOIDE Y UN
DERIVADO DEL MISMO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY
A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Objeto de este invento es un procedimiento para ob-
tener un alcaloide, hasta ahora desconocido, de partes vege-
tales, en particular de las raíces y las cortezas, de la
Schizogygia caffaeoides y para preparar sales y un dihidro-
derivado de este alcaloide.

5.

Se ha descubierto que de las partes vegetales, y en
particular de las raíces y las cortezas, de la Schizogygia
caffaeoides (Boj.) Baill., arbusto natural del Africa Orien-
tal, perteneciente a la familia de las apocináceas, se puede
extraer con buen rendimiento una mezcla alcaloidea que está

10.



289409

constituída principalmente por un alcaloide homogéneo y cristalizabile, hasta ahora desconocido, que se ha dado en designar como schizozygina y posee valiosas propiedades terapéuticas; Su acción antipirética y broncoesasmolítica es muy marcada; en la potenciación de narcóticos y analgésicos manifiesta en parte actividad sobre el sistema nervioso central.

La extracción puede efectuarse tanto por medio de disolventes polares, como por ejemplo los alcanoles inferiores con tres átomos de carbono a lo sumo, eventualmente con adición de un ácido alcánico con tres átomos de carbono a lo sumo, así como también, en presencia de agua y eventualmente de una base débil inorgánica o de una base orgánica, por medio de un disolvente no polar o débilmente polar, como el cloroformo, el cloruro de metileno o el benceno, o respectivamente de un disolvente de carácter etéreo, como el éter dietílico, el éter dibutílico, el dioxano o el tetrahidrofurano.

Empleando disolventes polares, la schizozygina se extrae parcialmente como tal y en particular como sal con los ácidos existentes en el material de la planta y, añadiendo ácidos grasos inferiores, como sal de éstos últimos. La presencia de agua y eventualmente de una base inorgánica como el hidrocarbonato sódico, el acetato sódico, el carbonato sódico o potásico, la lechada de cal o el amoníaco o una base orgánica con punto de ebullición inferior a 100°, como la trimetilamina o la trietilamina, o sea la humectación del material de la planta con agua o respectivamente soluciones acuosas de bases apropiadas antes de la extracción con disolventes a lo sumo débilmente polares, debe asegurar la hidrólisis de las sales de la schizozygina existentes en la planta

289409



o respectivamente la liberación de la schizozygina de sus sales y en consecuencia permitir la extracción de la base libre. La extracción puede realizarse, por ejemplo, según los procedimientos que a continuación se describen con más detalle:

5. Partes vegetales molidas y secadas, en particular raíces y cortezas del tronco de la *Schizozygia caffaeoides*, se extraen con un alcohol que contiene 1 a 3 átomos de carbono, eventualmente con adición de un ácido carboxílico que contenga 1 a 3 átomos de carbono, como por ejemplo el ácido acético, en cantidades hasta 1% en volumen; se concentra el extracto bajo presión reducida, se le diluye con agua, eventualmente añadiendo un ácido carboxílico que contenga 1 a 3 átomos de carbono, y se destila por completo el alcohol bajo presión reducida. La solución ácidoacuosa que queda del alcaloide total se trata, de preferencia después de clarificación filtrándola sobre un poco de kieselgur, con una fase acuosa, ácida hasta neutra, que contenga iones de cloro, en particular con ácido clorhídrico concentrado, o con una solución acuosa de un cloruro alcalino o alcalinotérreo; se separa el clorhidrato bruto de schizozygina segregada y se libera la base, por ejemplo mediante tratamiento del clorhidrato con amoníaco o con una solución acuosa de un hidróxido alcalino o alcalinotérreo. La schizozygina obtenida puede purificarse por ejemplo mediante recristalización en metano, y si se desea es también posible depurar previamente el clorhidrato bruto, por ejemplo mediante cristalización en un alcohol inferior.

20. En lugar de precipitar la schizozygina en forma de clorhidrato de la solución ácidoacuosa del alcaloide total,
- 25.
- 30.

288409



se la puede segregar también como tal de esta solución ajustando la solución, de preferencia después de clarificarla por filtración sobre un poco de kieselgur, a pH de 8 a 10, por ejemplo mediante adición de amoníaco o de una solución acuosa de un hidróxido o carbonato alcalino o alcalinotérreo, separando la mezcla alcaloidea segregada, por ejemplo mediante filtración o centrifugación, y obteniendo de ella la schizozygina por cristalización en un alcohol que contenga 1 a 3 átomos de carbono.

5. Para extraer la schizozygina es posible también, por ejemplo, humedecer, o sea rociar, las partes vegetales molidas de *Schizozygia coffaeoides* con una solución acuosa diluida de carbonato sódico y mezclarlas bien. El material vegetal así preparado se extrae por ejemplo con cloroformo y el extracto clorofórmico se concentra y a continuación se trata con metanol, lo que hace que cristalice la schizozygina.

10. La schizozygina obtenida según el procedimiento de este invento cristaliza de cloroformo/metanol en agujas incoloras de punto de fusión 192-194°; $[\alpha]_D^{23} + 15,5^\circ$ (c = 1 en cloroformo). Su análisis elemental proporciona para la fórmula aditiva $C_{20}H_{20}O_3N_2$ los valores siguientes:

Calculado:	C	71,41	H	5,99	N	8,33
Hallado:	C	71,52	H	6,21	N	8,36
		71,40		6,18		

20. Los análisis de grupos respecto a OCH_3 , NCH_3 y $C-CH_3$ son negativos, y la prueba Labat sobre la presencia de la agrupación $CH_2 \begin{matrix} \nearrow O \\ \searrow O \end{matrix}$ es positiva.



289409

El espectro ultravioleta en metanol (fig. 1) tiene máximos en las 208 milimicras ($\log \xi$ 4,38), 269 milimicras ($\log \xi$ 3,99) y 313 milimicras ($\log \xi$ 3,97).

5. En la parte de onda corta del espectro infrarrojo (en KBr) (fig. 2) aparece una intensa banda en las 6,05 micras ($>C=O$, lactama).

10. El clorhidrato de schizozygina puede obtenerse bien directamente según el procedimiento de este invento, bien por adición de ácido clorhídrico a una solución acética o alcohólica de schizozygina. Cristaliza del metanol en agujas de punto de fusión superior a 250° (con carbonización). De manera análoga pueden obtenerse otras sales con ácidos inorgánicos u orgánicos. El perclorato de schizozygina cristaliza del metanol en agujas incoloras de punto de fusión 252-255° (con descomposición).

15. En la reacción de schizozygina con yoduro de metilo se obtiene un metoyoduro que cristaliza del metanol en hojuelas incoloras, que se descomponen por encima de 280° con carbonización.

20. La hidrogenación catalítica del metocloruro preparado a partir del metayoduro anterior (descomposición Emde) da, con absorción del doble aproximadamente de la cantidad molar de hidrógeno, una base terciaria, de la que se obtiene por oxidación con ácido crómico ácido butírico, entre otras materias.

25. En presencia de catalizador de platino, la schizozygina absorbe una cantidad de hidrógeno prácticamente equimolar con pérdida de un enlace doble. Como producto secundario se origina un tetrahidroderivado que, a diferencia de la schizozygina y de la dihidroschizozygina, contiene un grupo NH, así como un grupo CH_3 unido al carbono.

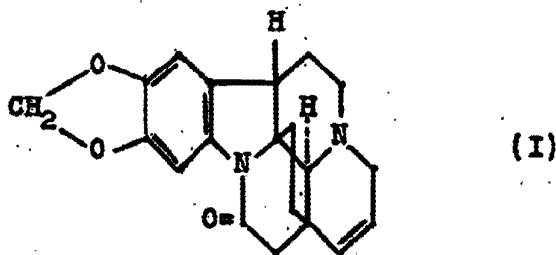
30.



288409

Por último, la reducción de la schizozygina por medio de hidruro de litio y aluminio da una base dterciaria. En 2-metoxi-etanol al 80%, se halla para la schizozygina un valor PK de 4,29.

De los espectros, los análisis de grupos, la prueba Labat y las reacciones de descomposición antes mencionadas, se deduce para la schizozygina la fórmula I siguiente

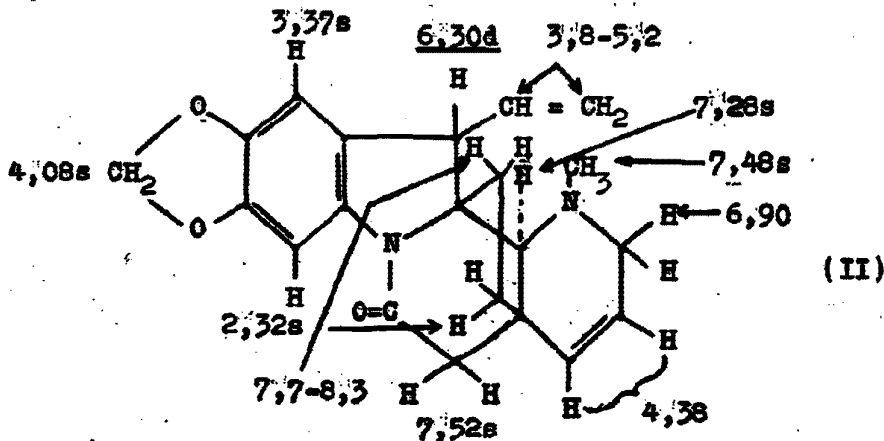


10%

La descomposición Hofmann del metoyeduro antes mencionado por medio de butilato potásico terciario proporcionó, como se esperaba, una amina terciaria con un enlace doble adicional. Este da un espectro de resonancia de los protones cuyas señales confirman la fórmula I anterior, pues se pueden atribuir por completo a un derivado 3-vinil-indolínico procedente de la fórmula I y que tiene la fórmula II siguiente, en la que están indicados los valores τ (s = singulete, d = doblete) atribuidos a los diversos protones:

15%

20%



25%

30%



289409

- Si el derivado 3-vinil-indolínico de la fórmula II se trata con butilato potásico terciario, se obtiene un isómero que también se halla en la descomposición Hofmann como producto secundario, y que está caracterizado, entre otras cosas, por un sistema cromóforo ensanchado, con máximos ultravioleta en las 230, 298, 333 y 346 milimicras, correspondiente a un enlace doble conjugado con el núcleo bencénico. Contiene un grupo metílico que aparece en el espectro de resonancia de los protones con doblete en $\tau = 7,95$ y que puede demostrarse también por el método de Kuhn-Roth. El radical vinílico situado en posición 3 del núcleo indólico se puede por lo tanto transponer a grupo 3-etilidénico, con lo que se confirman todavía más las fórmulas asumidas I y II. Cabe añadir a esto que puede excluirse la suposición de que en la descomposición Hofmann del metoyoduro se produzca un desdoblamiento del anillo hexagonal insaturado que presenta una agrupación alílica, pues con el producto de la descomposición Hofmann puede efectuarse todavía la descomposición según Emde, posible únicamente cuando existe una agrupación alilamínica; es decir, que se obtienen productos idénticos si por una parte se cuaterniza de nuevo el derivado 3-vinil-indolínico de la fórmula II y luego se le hidrogena (disociación según Emde e hidrogenación del grupo vinílico) y por otra parte se cuaterniza el producto de la descomposición Emde de la schizozigina, se le somete a la descomposición Hofmann y se hidrogena el producto entonces obtenido.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Según se ha descubierto también, se puede obtener, si se desea, un compuesto de propiedades farmacológicas por lo general semejante, pero con un componente de acción sobre el sistema nervioso central notablemente más intenso, en re-

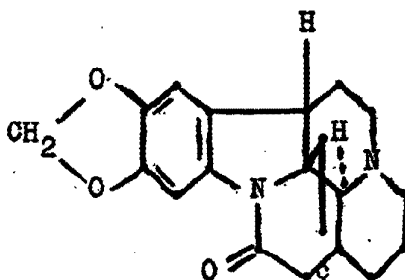
30.

288409



lación con la potenciación aumentada de la narcosis, si se hidrogena catalíticamente la schizozygina de la fórmula general I antes indicada, hasta absorción de la cantidad de hidrógeno prácticamente equimolar, y se aísla el compuesto originado, de la fórmula III

5.



III

10.

que en lo que sigue se llamará dihidro-schizozygina, como tal o como sal con un ácido inorgánico ^{u orgánico}. La hidrogenación se efectúa por ejemplo en presencia de óxido de platino según Adams, en ácido acético glacial, o de níquel Raney en dioxano, y en tal caso la absorción de hidrógeno a presión normal y a temperatura ambiente se detiene después de absorbida la cantidad equimolar.

15.

20.

La dihidro-schizozygina se puede purificar, por ejemplo, mediante cristalización en éter. Con los ácidos inorgánicos y orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético y el ácido mandélico,

25.



239409

tanto la schizozygina como la dihidro-schizozygina forman sales monoácidas.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto explicar más detalladamente el procedimiento de este invento, pero no constituyen en absoluto las únicas modalidades de realización del mismo. En él, las partes significan partes en peso, y éstas se refieren a los volúmenes como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

5.

10.

EJEMPLO 1.

15.

20.

25.

7000 partes de cortezas del tronco de la Schizozygia coffaeoides molidas, se extraen a fondo con 30000 volúmenes de metanol anhidro. Se concentra el extracto en vacío hasta unos 2000 volúmenes, se le trata con unos 3000 volúmenes de ácido acético acuoso al 10% y se separa por destilación en vacío el metanol restante. La solución que queda se clarifica por filtración sobre kieselgur, se ajusta a pH aproximadamente 10 con amoníaco y se la separa por succión del producto bruto precipitado (153 partes). Este se lava con agua y se recoge en metanol caliente. Cristalizan 77 partes de schizozygina, de punto de fusión 190-192°. Para preparar el clorhidrato, se disuelve 1 parte de schizozygina en 20 volúmenes de ácido acético 2-n y se trata la solución, refrigerándola y agitándola mecánicamente, con 2 volúmenes de ácido clorhídrico concentrado. Se separa por filtración el clorhidrato precipitado y se le recristaliza de metanol. Se obtiene 1 parte de clorhidrato de schizozygina, que se descompone por encima de 250°, con carbonización.



289409

EJEMPLO 2.

500 partes de cortezas de raíces de Schizogyia
caffaeoides, finamente molidas, se extraen por tres veces
con 2000 volúmenes de metanol cada vez, agitando. El extrac-
to metanólico se evapora en vacío hasta 100 volúmenes y a
continuación se diluye hasta 1000 volúmenes con ácido acéti-
co acuoso 1-n. Se filtra la solución ácida sobre un poco de
kieselgur, se ajusta a pH 10 con amoníaco concentrado y se se-
para por filtración el precipitado. Se lava con agua el mate-
rial filtrante, se le seca y se le cristaliza de 30 volúmenes
de metanol, con lo que se obtienen 4 partes de schizozygina.
En lugar del metanol puede emplearse también para la extrac-
ción la misma cantidad de etanol.

EJEMPLO 3.

500 partes de cortezas de raíces de Schizogyia
caffaeoides, finamente molidas, se extraen por tres veces
con 2000 volúmenes cada vez de metanol anhidro, agitando.
El extracto metanólico se concentra en vacío hasta 100 vo-
lúmenes y se recoge en 300 volúmenes de ácido acético acuo-
so 2-n. La solución ácida se filtra sobre un poco de kiesel-
gur y se trata con 50 volúmenes de ácido clorhídrico concen-
trado. Al cabo de 24 horas se segregan unas 7 partes de clor-
hidrato bruto de schizozygina, en forma de un producto resi-
noso de color rojo oscuro. Se separa éste por filtración, se
le diluye en agua, se trata la solución con amoníaco hasta re-
acción alcalina, se separan por filtración las bases precipi-
tadas y se obtienen de ellas, mediante cristalización en meta-
nol, la schizozygina.



289409

EJEMPLO 4.

- 500 partes de cortezas de troncos de Schizogygia caffaeoides, molidas, se percuelan con 3000 volúmenes de metanol que contienen 15 volúmenes de ácido acético glacial.
5. Después de concentrar el extracto en vacío hasta unos 100 volúmenes, se le diluye con 1000 volúmenes de agua, se clarifica por filtración sobre kieselgur la solución obtenida, se la ajusta con lejía sódica acuosa 2-n a un pH de 10 aproximadamente y se la separa por succión de los alcaloides brutos precipitados. Estos se lavan con agua y se cristalizan en metanol. Se obtienen 5 partes de schizogygina, de punto de fusión 191-193º.
- 10.

EJEMPLO 5.

- 500 partes de cortezas de raíces de Schizogygia caffaeoides, molidas, se rocian, mezclándolas bien, con 50 volúmenes de una solución acuosa al 1% de carbonato sódico. A continuación se percuela con 5000 volúmenes de cloroformo el material así preparado. Se concentra el extracto cloroformico en vacío hasta unos 50 volúmenes y se le trata con 100 volúmenes de metanol caliente. Al enfriar, cristalizan 3,5 partes de schizogygina.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 6. (dihidro-schizogygina)

- 4 partes de schizogygina se disuelven en 100 volúmenes de ácido acético glacial y se hidrogenan, en presencia de 0,5 partes de óxido de platino según Adams, a temperatura normal (25º) y presión normal (746 Torr) hasta que cesa la absorción de hidrógeno. (Absorción de hidrógeno: 314 volúmenes.
- 25.

2854v9



Después de separar el catalizador por filtración y de lavar con un poco de agua, se diluye el filtrado con 200 volúmenes de agua, se le alcaliniza con amoníaco y se le sacude por tres veces con 100 volúmenes de éter cada vez. Los extractos estéreos se purifican, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan hasta sequedad, y el residuo se cristaliza en éter. Se obtienen 3,2 partes de dihidro-schizozygina, de punto de fusión 190-191° $[\alpha]_D^{24} + 29,42$ (en cloroformo) $c = 1$).

10. Para la preparación del tartrato, se disuelve 1 parte de dihidroschizozygina en 10 partes de cloruro de metileno y se la trata con una cantidad equivalente de solución alcohólica 1-n de ácido tartárico, después de lo cual se evapora la solución hasta sequedad.

15. EJEMPLO 7.

3,36 partes de schizozygina se disuelven en 250 volúmenes de dioxano y se hidrogenan a 20° y presión normal (744 mm de mercurio) en presencia de 2,5 partes de níquel) Raney. Al cabo de unas 21 horas queda terminada la absorción de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración, se evapora el filtrado hasta sequedad y se cristaliza el residuo en éter. Se obtienen así 2,5 partes de dihidro-schizozygina, de punto de fusión 189-191°.



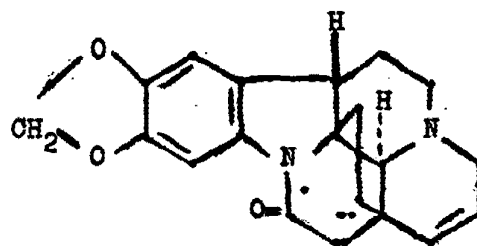
289409

N O T A

Hecha la descripción del invención se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las demandas de patentes suizas núm.

7175/62, depositada el 14 de Junio de 1.962, y núm. 1774/63 depositada el 13 de Febrero de 1.963, existiendo en ambas unidad de invención.

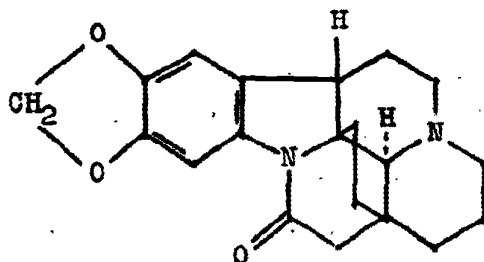
1. Procedimiento para obtener un nuevo alcaloide y un derivado del mismo, caracterizado por el hecho de que se extrae, principalmente de raíces y cortezas, de la planta *Schizozygia caffaeoides* la schizozygina de fórmula empírica $C_{20}H_{20}N_2O_3$, y de la fórmula estructural I



(I)

en esta forma o bien como sal de ácidos inorgánicos u orgánicos, y en caso deseado se transforma por hidrogenación catalítica, hasta absorción equimolecular de hidrógeno, a un compuesto de fórmula general III

2849



(III)

5.

aislándose en esta forma o bien como sal con un ácido inorgánico u orgánico.

10.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación principal 1, caracterizado por hacer la extracción de las partes vegetales de la *Schizogyne coffaeoides*, una vez secas y molidas, con un alcohol que contiene de 1-3 átomos de carbono, eventualmente con adición de un ácido carboxílico que

15.

tiene de 1-3 átomos de carbono, y el extracto, concentrado a presión reducida, se diluye con agua, eventualmente con adición de un ácido carboxílico que contiene de 1-3 átomos de carbono, y se destila completamente a presión reducida el alcohol, la disolución acuosa ácida, restante, conteniendo los alcaloides se diluye con una solución acuosa, ácida o neutra, que contenga un ión cloro, separándose entonces el clorhidrato de Schizogyne crudo, que si se desea se recristaliza en metanol.

20.

25.

3. Procedimiento de acuerdo con lo definido en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de llevar a un pH de 8-10 la disolución acuosa ácida de todos los alcaloides, obtenida como en el punto 2, separándose entonces la mezcla de alcaloides y de esta se obtiene la Schizogyne mediante cristalización en un alcohol de 1-3 átomos de carbono.

28.439



4. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de humedecer las partes vegetales molidas de la Schizozygia coffeaeoides con una solución acuosa diluida de carbonato sódico, y el así preparado material vegetal es extractado con cloroformo; el extracto cloroformico concentrado y de él se obtiene la Schizozygina por cristalización en metanol.

5. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la Schizozygina de fórmula I dada en la cláusula 1, se hidrogena con óxido de platino en ácido acético, a temperatura ambiente y presión normal hasta absorción completa de hidrógeno.

6. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la Schizozygina de fórmula I dada en la cláusula I se hidrogena con níquel Raney en dioxano, a temperatura ambiente y presión normal hasta total absorción de hidrógeno.

7. Procedimiento para obtener un nuevo alcaloide y un derivado del mismo.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 15 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 12 de Junio de 1.963

p. a.

JAIME ISERN
P. P. *Jaime Isern*