

URZĄD PATENTOWY

C07c 169/38



# RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

## OPIS PATENTOWY

Nr 21052.

Kl. 12 o, 25.

Chemische Fabrik vormals Sandoz  
(Bazylea, Szwajcaria).

### Sposób wytwarzania związków kwasów żółciowych z kwasami amino-naftolosulfonowymi.

Zgłoszono 29 marca 1933 r.

Udzielono 4 lutego 1935 r.

Pierwszeństwo: 9 kwietnia 1932 r. (Niemcy).

Wykryto, że nieznane dotychczas połączenia kwasów żółciowych z kwasami amino-naftolosulfonowymi można wytwarzać, działając chlorkami albo azotkami kwasów żółciowych na kwasy amino-naftolosulfonowe.

Wynalazek niniejszy może być wykonywany w różny sposób; jedna z postaci wykonania polega na tem, że azotkami lub chlorkami kwasów żółciowych (kwasu cholowego, dezoksycholowego, glikocholowego, taurocholowego, i t. d.) działa się na sole kwasów amino-naftolosulfonowych, ewentualnie w obecności substancyj, wiążących kwasy, i środków rozpuszczających lub zawieszających. Produkty przemiany, otrzy-

mane sposobem niniejszym, są to związki naogół łatwo rozpuszczalne w wodzie, które nadają się do stosowania w lecznictwie i — jako produkty pośrednie — przy wykonywaniu preparatów farmaceutycznych.

Przykład I. 24 g kwasu 1-amino-8-oksy-naftaleno - 3,6 - dwusulfonowego w postaci kwaśnej soli sodowej rozpuszcza się w 90 cm<sup>3</sup> normalnego ługu sodowego, następnie dodaje 90 cm<sup>3</sup> normalnego ługu sodowego, wprowadzając również do roztworu zawieszinę 26 g azotku kwasu cholowego w 150 cm<sup>3</sup> wody z lodem, przyczem azotek i ług wprowadza się porcjami naprzemian tak, aby odczyn był zawsze alkaliczny; dodawanie to trwa 15 minut. (Azotek kwasu

cholowego otrzymuje się, działając teoretycznymi ilościami kwasu solnego i azotynu sodowego na 25,4 g hydrazynu kwasu cholowego; otrzymany produkt odsącza się i przemywa wodą). Mieszaninę reakcyjną pozostawia się pewien czas w spokoju, poczem ogrzewa się powoli do 60°C; wówczas azotek kwasu cholowego wchodzi całkowicie w reakcję i tworzy się roztwór o jasnej barwie czerwonego wina. Roztwór ten oziębia się, zakwasza kwasem octowym do odczynu wyraźnie kwaśnego i pozostawia przez noc, poczem odsącza go od niewielkiej ilości kwasu cholowego, który powstał przez zmydlenie części azotku, i przesączony roztwór zadaje podwójną ilością nasyconego roztworu soli kuchennej. Po kilku godzinach powstały osad odsącza się zapomocą pompy ssącej, przemywa roztworem soli kuchennej, odciska się starannie i suszy w próżni ponad zasadą. Otrzymany surowy kwas cholalylo-1-amino-8-naftolo-3,6-dwusulfonowy oczyszcza się, przekrystalizowując go z alkoholu. Jest to szary proszek, który rozkłada się powyżej 300°C, nie topniejąc, i łatwo rozpuszcza w wodzie z odczynem kwaśnym, jak również we wrzącym alkoholu. Związek ten nie daje się dwuazować zapomocą kwasu azotowego, natomiast po ogrzaniu jego roztworu w kwasie solnym tworzy z azotynem sodowym dający się sprzęgać związek dwuazonowy. Zmydlenie związku amidowego odbywa się w obecności kwasów mineralnych tak łatwo, że roztwór wodny tego związku po dodaniu kwasu solnego, pozostawiony w zwykłej temperaturze, mętnieje po pewnym czasie, wskutek strącania się kwasu cholowego.

Przykład II. 24 g kwasu 1-amino-8-oksynaftaleno-2,4-dwusulfonowego rozpuszcza się w 90 cm<sup>3</sup> normalnego ługu sodowego, do powstałego roztworu dodaje 90 cm<sup>3</sup> normalnego ługu sodowego oraz wodną zawiesinę 26 g azotku cholowego, postępując w taki sam sposób, jak w przykładzie I. W celu zakończenia reakcji utrzymuje się w ciągu 30

minut temperaturę 55°C, poczem z roztworu, zakwaszonego kwasem octowym, strąca produkt reakcji zapomocą czterokrotnej ilości nasyconego roztworu soli kuchennej; zabiegi końcowe są takie same, jak w przykładzie I. Otrzymuje się kwas cholalylo-1-amino-8-naftolo-2,4-dwusulfonowy w postaci kwaśnej soli, jako jasno szary proszek, łatwo rozpuszczalny w wodzie z odczynem kwaśnym w obecności lakmusu, trudno rozpuszczalny w alkoholu i prawie nierozpuszczalny w innych rozpuszczalnikach organicznych. W razie dodania soli kuchennej do wodnego roztworu octowego związek ten strąca się natychmiast w postaci obfitego osadu, podczas gdy kwas 1-amino-8-naftolo-2,4-dwusulfonowy, potraktowany w taki sam sposób, nie strąca się. Kwas azotawy nadaje roztworowi wodnemu wyżej wymienionego związku cholalylowego jedynie słabo żółte zabarwienie, podczas gdy roztwór kwasu amino-naftolo-dwusulfonowego daje z tym samym odczynnikiem zabarwienie intensywnie pomarańczowe. Stężony kwas siarkowy rozpuszcza otrzymany związek, dając roztwór żółty o fluorescencji zielonej.

Przykład III. 24 g kwasu 1-amino-8-oksynaftaleno-3,6-dwusulfonowego rozpuszcza się w 90 cm<sup>3</sup> normalnego ługu sodowego, do roztworu tego dodaje 25 g azotku kwasu dezoksycholowego (otrzymanego przez działanie teoretycznymi ilościami kwasu solnego i azotynu sodowego na 24,4 g hydrazynu kwasu dezoksycholowego, odsączenie zapomocą pompy ssącej i przemycie wodą) i do wytworzonej zawiesiny, energicznie mieszając, wlewa się 90 cm<sup>3</sup> normalnego ługu sodowego w ciągu 15 minut. Ogrzewa się powoli do 55°C i temperaturę tę utrzymuje w ciągu 30 minut. Przez zakwaszenie kwasem octowym strąca się osad znacznie obfitszy, niż w przykładach poprzednich; osad ten odsącza się zapomocą pompy, poczem przesączony roztwór octowy stęży się do małej objętości w próżni w temperaturze 50°C i dodaje alkoholu abso-

lutnego aż do wytworzenia obfitego osadu. Po kilku godzinach powstały osad odsącza się zapomocą pompy ssącej, przemywa alkoholem absolutnym i ciemny produkt surowy oczyszcza, przekrystalizowując go z alkoholu. W tym celu rozpuszcza się go w 30 cm<sup>3</sup> gorącej wody i do roztworu, utrzymywanego w stanie wrzenia, powoli wlewa 500 cm<sup>3</sup> alkoholu absolutnego i sący na gorąco. Wytworzony w ten sposób kwas dezoksy - cholalylo - 1 - amino - 8 - naftolo - 3,6-dwusulfonowy, wydzielający się w postaci kłaczków, odsącza się zapomocą pompy ssącej, przemywa alkoholem absolutnym i suszy w próżni. Otrzymuje się jasno szary proszek, który łatwo rozpuszcza się w wodzie z odczynem kwaśnym w obecności lakmusu, słabo rozpuszcza się w zimnym alkoholu, a lepiej w gorącym. Związek ten, rozpuszczony w stężonym kwasie siarkowym, daje początkowo roztwór bezbarwny, który staje się z czasem żółty.

Przykład IV. 24 g kwasu 1-amino-8-oksynaftaleno-4-sulfonowego rozpuszcza się w 150 cm<sup>3</sup> wody i 100 cm<sup>3</sup> normalnego ługu sodowego. Do roztworu tego dodaje się, mieszając, roztwór 47 cm<sup>3</sup> chlorku kwasu dwuformylo-dezoksycholowego w 250 cm<sup>3</sup> eteru, a następnie mieszaninę, otrzymaną w ten sposób, dość długo miesza, przyczem warstwa wodna przetwarza się po pewnym czasie w zawiesinę. Wówczas pozostawia się ją przez pewien czas w spokoju, poczem zlewa górną warstwę eterową i odsącza wytworzony osad od kwaśno reagującej, dolnej warstwy wodnej, następnie przemywa otrzymany osad wodą i alkoholem oraz su-

szy go w próżni. Otrzymuje się kwas dwuformylo - dezoksycholalylo - 1,8 - aminonaftolo-4-sulfonowy w postaci jasno szarego proszku, który dosyć łatwo rozpuszcza się w wodzie, słabo rozpuszcza się w gorącym alkoholu, lecz jest nierozpuszczalny w eterze. Roztwór wodny tego związku posiada odczyn kwaśny, mocno się pieni przy wstrząsaniu i pozostawiony przez czas dość długi prawie nie barwi się, podczas gdy kwas 1,8-aminonaftolo-4-sulfonowy trudno rozpuszcza się w wodzie, prawie wcale nie rozpuszcza się w alkoholu, a jego roztwory wodne nie pienią się oraz brunatnieją podczas stania.

Chlorek kwasu dwuformylo - dezoksycholowego otrzymuje się, działając na kwas dwuformylo-dezoksycholowy chlorkiem tionylu albo chlorkami fosforu w temperaturze od 60—70°C. Jest on żółtawą bezpostaciową masą, która, w przeciwieństwie do kwasu wyjściowego, jest łatwo rozpuszczalna w eterze i wykazuje wszystkie reakcje chlorków kwasowych.

#### Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania związków kwasów żółciowych z kwasami amino-naftolosulfonowymi, znamienny tem, że na kwasy amino-naftolo-sulfonowe działa się chlorkami albo azotkami kwasów żółciowych.

Chemische Fabrik  
vormals Sandoz.  
Zastępca: Inż. dypl. M. Zoch,  
rzecznik patentowy.