

Warszawa, 10 maja 1937 r.

URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 24715.

Kl. 12 o, 26/03.

Chemische Fabrik Promonta G. m. b. H.
(Hamburg, Niemcy).

Sposób wytwarzania trwałych organicznych związków żelazawych.

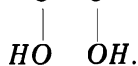
Zgłoszono 17 stycznia 1936 r.

Udzielono 18 marca 1937 r.

Pierwszeństwo: 6 lutego 1935 r. (Niemcy).

Przeważna ilość związków żelaza, które zawierają żelazo w postaci jonów dwuwartościowych, łatwo się utlenia tak, iż pod działaniem powietrza następuje powoli przemiana w odpowiedni związek żelaza w postaci jonu trójwartościowego. Ze względu na to, iż w wielu przypadkach, zwłaszcza wówczas, gdy dany związek żelaza bywa stosowany do celów farmakologicznych, ta przemiana związku żelazawego w związek żelazowy jest niepożądana, duże znaczenie posiada wytworzenie trwałego związku żelazawego. Należy jednak mieć na uwadze, że w związku tym żelazo musi się znajdować w takiej postaci, aby mogło wykonywać swe działanie farmakologiczne.

Według wynalazku niniejszego trwałe organiczne związki żelazawe wytwarza się w ten sposób, że związki żelazawe w środowisku o odczynie obojętnym lub słabo kwaśnym poddaje się reakcji z takimi związkami, które zawierają ugrupowanie

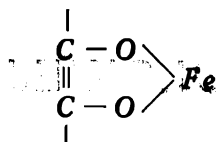
$$-C=C-$$


Wiadomo, że związki żelaza tworzą z oksyzwiązkami organicznymi, zwłaszcza o charakterze aromatycznym, połączenia kompleksowe. Na tym polegają bardzo czułe reakcje barwne fenoli i polifenoli ze związkami żelaza. Bardzo silnie zabarwione związki powstające przy reakcji alkalicznej z dwufenolu oraz innych związków

o ugrupowaniu atomowym — C = C i soli



żelaza zawierają żelazo w postaci, która powoduje słabsze ich działanie farmakologiczne. Prawdopodobnie te związki powstające w roztworze alkalicznym zawierają ugrupowanie następujące:



W przeciwieństwie do tych znanych związków, powstają podczas przemiany soli żelazawych ze związkami organicznymi związki o ugrupowaniu atomowym — C =

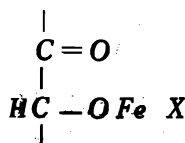


= C w środowisku obojętnym lub słabo

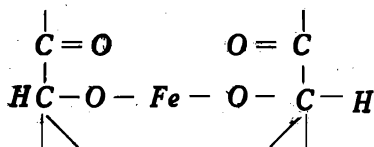


kwaśnym. Nowe te związki zawierają żelazo w postaci zjonizowanej, nie utleniają się jednak łatwo. Związki te wykazują silne działanie farmakologiczne. Czy działanie to odnosi się do działania jonu żelazawego, czy też przypisać je należy działaniu specyficznemu nowych związków, stanowi to zagadnienie jeszcze nierozwiązane.

Prawdopodobnie związki wytwarzane według wynalazku niniejszego powinny zawierać następujące ugrupowanie atomowe:



albo



przy czym pod literą x należy rozumieć jednowartościową resztę kwasową.

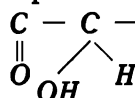
Jak wynika z tych wzorów, organiczny związek o ugrupowaniu atomowym — C =



= C — reaguje w środowisku obojęt-



nym lub słabo kwaśnym prawdopodobnie nie w formie enolowej, lecz w przemienionej formie pół-ketonowej — C — C —



Wytwarzanie związku według wynalazku niniejszego uskutecznia się w większości przypadków w ten sposób, że w środowisku obojętnym lub słabo kwaśnym dowolną sól żelazawą, jak np. siarczan żelazawy, poddaje się reakcji z odpowiednim związkiem organicznym. Po uskutecznionej przemianie roztwór zagęszcza się, najlepiej w temperaturze umiarkowanej, w próżni. Wydzielający się bezbarwny lub słabo zabarwiony związek żelazawy można otrzymać jako wolny od ługu macierzystego, w postaci suchej, przez odsączenie, dokładne przemycie i wysuszenie, np. za pomocą papieru do filtrowania.

Nowe te związki można wytwarzać również przy użyciu soli żelazowych, jeżeli jednocześnie dodaje się środka redukującego. Jako środek redukujący można zastosować ewentualnie również nadmiar związku organicznego użytego jako materiał wyjściowy. W tym przypadku jest rzeczą możliwą, że jednocześnie z wytworzonym związkiem dwuketonowym powstają związki cząsteczkowe o charakterze chinhydronu.

Związki wytwarzane według wynalazku niniejszego zawierają dwuwartościowe żelazo w postaci zjonizowanej. Dają się one za pomocą środków utleniających utle-

nić na odpowiednie związki żelazowe. W roztworze alkalicznym tworzą się wspomniane silnie zabarwione związki; w postaci stałej i w roztworze obojętnym lub słabo kwaśnym nowe te związki są zupełnie odporne na działanie powietrza i wykazują bardzo silne działanie farmakologiczne.

Związkami organicznymi z ugrupowaniem — C = C nadającymi się do wyko-



niwania sposobu według wynalazku niniejszego są np.: kwas askorbinowy, pyrokatechina, kwas dwuoksymaleinowy i związki podobne.

Podane poniżej przykłady służą do wyjaśnienia przedmiotu wynalazku niniejszego.

Przykład I. 100 g kwasu askorbinowego rozpuszcza się w wodzie i zadaje świeżo przyrządzonym roztworem zawierającym 70 g chlorku żelazawego. Zielone zabarwienie roztworu chlorku żelazawego całkowicie zanika. Następnie przez stopniowe dodawanie dwuwęglanu sodu zobojętnia się wydzielony kwas solny. Ilość dwuwęglanu oblicza się tak, że ostatecznie otrzymuje się roztwór o stężeniu jonów wodorowych $p_H = 6,0$. Wymaga to około 90 g dwuwęglanu. Wytworzony roztwór odparowuje się do sucha na kąpieli wodnej przy zastosowaniu próżni. Otrzymuje się mieszaninę żądanego trwałego związku żelazawego kwasu askorbinowego i chlorku sodowego. Przez przekrystalizowanie można usunąć chlorek sodu, co jednak nie jest konieczne przy zastosowaniu otrzymanego związku do celów leczniczych.

Przykład II. 100 g kwasu askorbinowego rozpuszcza się w wodzie i zadaje 100 g krystalicznego chlorku żelazawego z 6 cząsteczkami wody krystalizacyjnej. Po całkowitym rozpuszczeniu się chlorku żelazawego otrzymuje się bezbarwny roztwór zawierający całe żelazo w postaci jonu dwuwartościowego, ponieważ nadmiar

kwasu askorbinowego był w stanie zredukować całe żelazo. Jon żelazawy wytwarza z obecnym jeszcze kwasem askorbinowym bezbarwny trwały związek żelazawy. Przez dodanie około 80 g dwuwęglanu sodu zobojętnia się wydzielony kwas solny i powstały roztwór doprowadza się do stężenia jonów wodorowych o wartości p_H wynoszącej 6,0. Poza tym postępuje się jak w przykładzie I.

Przykład III. 100 g kwasu dwuoksymaleinowego, który w zwykły sposób otrzymuje się z kwasu winowego przez utlenienie za pomocą nadtlenu wodoru w obecności śladów żelaza, zadaje się świeżo przyrządzonym roztworem zawierającym 80 g chlorku żelazawego. Wydzielanie kwasu dwuoksymaleinowego z produktu reakcji kwasu winowego i nadtlenu wodoru nie jest rzeczą konieczną; można również produkt reakcji poddać bezpośrednio działaniu chlorku żelazawego. Kwas winowy jeszcze nie przemieniony nie przeszkadza przebiegowi reakcji. Do zobojętnienia wolnego kwasu solnego potrzeba mniej więcej 100 g dwuwęglanu sodu. Najlepiej jest nastawić roztwór na wartość p_H wynoszącą 6,0. Dalszą przeróbkę wykonywa się jak w przykładzie I.

Przykład IV. 100 g ketolu fenyłowego rozpuszcza się w 1 litrze wody dodając 55 g bezwodnego węglanu sodowego. Do roztworu tego dodaje się roztwór 100 g krystalicznego chlorku żelazawego w 1 litrze wody. Wytworzony roztwór zagęszcza się na kąpieli wodnej do sucha przy zastosowaniu próżni. Otrzymuje się wówczas 188 g mieszaniny związku żelazawego fenyloketolu i chlorku sodu, która bez dalszego oczyszczania może być stosowana w lecznictwie; ilość soli kuchennej w tej mieszaninie wynosi prawie 33 g. W celu wykazania szczególnie wybitnego działania farmakologicznego nowych tych związków kompleksowych postępowano się doświadczeniami następującymi.

Szczury w wieku mniej więcej 28 dni o wadze około 40 g utrzymywano w oddzielnych klatkach i uskutecznilo wszystkie wymagane zabiegi. Specjalnie zwrócono uwagę na to, aby zwierzęta pod żadnym pozorem nie mogły otrzymać nawet śladów żelaza z materiału, z którego wytworzone były klatki. Zwierzęta były zatem trzymane w szklanych pomieszczeniach; jako naczynia do spożywania pożywienia służyły miseczki porcelanowe. Pożywienie zwierząt składało się z czystego mleka krowiego bez jakiegokolwiek dodatku; nie podawano im również chleba. Przy tym pożywieniu całkowicie pozbawionym żelaza osiągnięto w znany sposób po 2 — 3 tygodniach, pomimo że zwierzęta poza tym dobrze się czuły i przybrały na wadze, wyraźną u zwierząt tych anemię hypochromową. Zawartość hemoglobiny, która początkowo wynosiła 10 — 12 g%, przy końcu doświadczeń zmniejszyła się do 4 g%. Erytrocyty wykazały tendencję do zmniejszania się. To zmniejszanie się występowało jednakże nie w takim stopniu, jak zmniejszanie się ilości hemoglobiny, tak iż współczynnik zabarwienia na początku właściwego okresu doświadczeń był mniejszy od 1,0.

Badania kilku zwierząt kontrolnych po podaniu im wyciągu wątrobowego, który w doświadczeniach klinicznych okazał się bardzo skuteczny przy anemii złośliwej, wykazały, że chodzi tu o właściwą anemię spowodowaną brakiem żelaza.

Na skład krwi zwierząt nie miał wpływu w żaden sposób preparat wątroby.

Zwierząt tak przygotowanych za pomocą pożywienia składającego się z czystego mleka krowiego użyto do doświadczeń. Ażeby umożliwić porównanie z innymi preparatami żelaza, poddano doświadczeniom 3 grupy zwierząt, po 10 zwierząt każda, w sposób następujący.

Pożywienie składające się z mleka krowiego podawano zwierzętom w dalszym

ciągu bez zmiany, jednakże do dziennej porcji albo do części tego pożywienia dodawano preparatu żelaza w roztworze albo w zawieszynie za pomocą pipety. Zwierzęta otrzymywały codziennie taką ilość preparatu żelaza, która po przeliczeniu na czyste żelazo wynosiła 3 — 5 mg.

Grupa 1-a otrzymywała związek kompleksowy askorbinowo-żelazawy według przykładu I.

Grupa 2-ga otrzymywała ferrum reductum.

Grupa 3-cia otrzymywała ferrum oxydatum saccharatum.

Wszystkie zwierzęta reagowały bez wyjątku na wzbogacenie się w żelazo dając ponownie normalny obraz krwi. Wartość hemoglobiny zwiększyła się; współczynnik zabarwienia zbliżył się znowu do wartości 1,0.

Jako sprawdzian działania preparatu żelaza rozpatrywano te czasokresy, które potrzebne były do osiągnięcia normalnego obrazu krwi. W tym celu począwszy od dnia rozpoczęcia doświadczenia dokonywano co trzeci dzień badania krwi każdego zwierzęcia i określano zawartości hemoglobiny oraz wskaźnik zabarwienia. Poszczególne biorąc osiągnięto wyniki następujące.

Grupa 1. Kompleksowa sól żelazawa.

Natychmiast po pierwszym doświadczeniu, a więc trzeciego dnia, uwidoczniła się skłonność do zwiększenia się zawartości hemoglobiny i zbliżanie się współczynnika zabarwienia do wartości = 1,0. Przy następnym doświadczeniu, a więc 6-go dnia, zaobserwowano niezależnie od podanej dawki u 7 zwierząt z dziesięciu doświadczalnych całkowicie normalny obraz krwi. Pozostałe trzy szczury miały krew normalną przy następnym doświadczeniu 9-go dnia.

Grupa 2. Ferrum reductum.

Wyraźny, chociaż nawet słaby wzrost zawartości hemoglobiny dał się stwierdzić

w dniu pierwszego doświadczenia. 6-go dnia, a więc podczas drugiego doświadczenia jeden szczur miał krew prawie o normalnym obrazie, podczas gdy u pozostałych szczurów zawartość hemoglobiny podniosła się do 6 — 8%. Podczas trzeciego badania (9-go dnia) krew czterech zwierząt wykazywała normalny obraz, u pozostałych zaś zawartość hemoglobiny była wprawdzie normalna, jednakże współczynnik zabarwienia nie osiągnął jeszcze wartości = 1,0. Wreszcie można było stwierdzić, iż pomiędzy 4 i 5 dniem badań, t. j. pomiędzy 12 i 13 dniem doświadczeń, wszystkie szczury posiadały krew, która znów wykazywała normalny obraz.

Grupa 3. Ferrum oxydatum saccharatum.

Przy doświadczeniach z tą grupą zwierząt tendencja zwiększania się zawartości hemoglobiny była znacznie słabsza niż u dwóch grup pozostałych, tak iż dopiero 6-go dnia dała się osiągnąć wyraźna poprawa. Zwiększenie się zawartości hemoglobiny u pozostałych 8 zwierząt było jeszcze tak małe, iż mieściło się właściwie w granicach błędu. Przy następnym badaniu można było powoli stwierdzić poprawę zawartości hemoglobiny i wreszcie współczynnika zabarwienia. Dopiero przy 4-ym

badaniu, czyli 12-go dnia, zaobserwowano u 4-ch zwierząt prawie normalny obraz krwi, a przy 5-ym badaniu, t. j. 15-go dnia, nastąpiło również wyraźne polepszenie u pozostałych 6 zwierząt, pomimo iż całkowity obraz nie dawał zasadniczej zmiany osiągniętych rezultatów. Doświadczenia zostały następnie przerwane.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania trwałych organicznych związków żelazawych, znamienny tym, że związki o ugrupowaniu — C = C — poddaje się reakcji z sola-



mi żelazawymi w środowisku o odczynie obojętnym lub kwaśnym.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że zamiast soli żelazawych stosuje się sole żelazowe i dostateczną ilość środka redukującego w postaci ewentualnie nadmiaru użytego związku organicznego.

Chemische Fabrik Promonta
G. m. b. H.

Zastępca: Inż. M. Brokman,
rzecznik patentowy.