Opublikowano dnia 12 sierpnia 1963 r.

C07d 50/48

URZĄD PATENTOWY

BIBLIOTEKA
Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ
OPIS PATENTOWY

Nr 47410

Kl. 12 p. 7/10
Kl. internat. C 07 d

VEB Arzneimittelwerk Dresden*)

Radebeul, Niemiecka Republika Demokratyczna

Sposób wytwarzania teofiliny i kofeiny

Patent trwa od dnia 2 września 1961 r.

Pierwszeństwo: 14 kwietnia 1962 r. (Niemiecka Republika Demokratyczna)

Wynalazek dotyczy ulepszenia sposobu przemysłowego otrzymywania teofiliny i kofeiny.

Jak wiadomo wytwarzanie teofiliny i kofeiny przebiega przez stadium wytwarzania 1,3-dwumetylo-4-amino-uracylu, który nitrozuje się a następnie redukuje do dwuaminouracylu. Redukcję prowadzi się najczęściej wodnym roztworem siarczku amonowego, który stosuje się w nadmiarze. Nadmiar siarczku amonowego rozkłada się przez ogrzewanie. Po dodaniu kwasu mrówkowego lub innych kwasów odsącza się wydzieloną siarkę a uzyskany dwuaminouracyl formyluje się i dalej przerabia na teofilinę. Usunięcie nadmiaru siarczku amonowego wymaga kilkugodzinnego ogrzewania w temperaturze wrzenia, przy czym nie można uniknąć rozkładu dwuaminouracylu. Rozkład ten obniża wydajność, jak również powoduje powstanie silnych zabarwień, których nie można usunąć w następnych stadiach reakcji. W skali laboratoryjnej rozkład ten posiada drugorzędną rolę tak, że w tym przypadku wydajność teofiliny wynosi 62% w odniesieniu do nitrozouracylu. W skali przemysłowej natomiast rozkład ten wzrasta wraz ze wzrastającą ilością wsadu, np. przy wsadach 2000 — 3000 litrów otrzymuje się wydajność tylko 38%.

Z tego powodu proponowano już zastąpić proces ogrzewania w celu usunięcia nadmiaru siarczku amonowego przez zakwaszanie za pomocą stężonego kwasu siarkowego do wartości pH około 1. Rozkład polisiarczków i tiosiarczanu następuje przy tym w ciągu 1 godziny po osiągnięciu wartości pH = 1. Produkt odsącza się od wydzielonej siarki i po zobojętnieniu przesączu dalsze stopnie reakcji prowadzi się w znany sposób. Sposób ten prowadzi również do rozkładu dwuaminouracylu, przy

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są: inż. Helmut Kramefeld i Werner Scharnagel.

czym stopień rozkładu zależy przede wszystkim od stopnia zakwaszenia i od czasu przebywania dwuaminouracylu w kwaśnym roztworze. Ponieważ do rozłożenia siarczku amonowego i utworzonego tiosiarczanu, potrzebny jest pewien okres przebywania w środowisku kwaśnym i oprócz tego potrzeba również czasu do przesączenia siarki, nie można praktycznie uniknąć, przy pracy w skali przemysłowej, rozkładu dwuaminouracylu. Poza tym siarczan amonowy, powstający w czasie zobojętniania, zostaje zawleczony aż do stopnia formyloaminouracylu i daje tam źle filtrujący się placek związku formylowego, zawierający około 20% siarczanu amonowego, a którego wymycie nastręcza trudności. Pozostały siarczan amonu przy kolejnym stopniu zamykania pierścienia do teofiliny i ewentualnie następującym po tym metylowaniu do kofeiny, przeszkadza, ponieważ związane jest z tym większe zużycie w tych stopniach ługu sodowego i siarczanu dwumetylowego.

Cechą wspólną tych wszystkich sposobów jest to, że izoluje się w nich siarkę przed dalszą przeróbkę dwuaminouracylu.

Stwierdzono, że można uniknąć występujących dotychczas trudności, jeżeli siarkę wydzieli się dopiero po procesie formylowania i po zamknięciu pierścienia do teofiliny, przez co unika się prowadzenia procesu w silnie kwaśnym roztworze kwasu mineralnego. Oprócz tego ten sposób pracy wykazuje tę zaletę, że otrzymany formyloaminouracyl daje luźny placek filtracyjny bardzo dobry do sączenia, z którego łatwo można wymyć siarczan amonowy. Wydajność teofiliny wzrasta przy zastosowaniu sposobu według wynalazku do około 50% w odniesieniu do zastosowanego nitrozouracylu.

Według wynalazku 1,3-dwumetylo-4-amino-3-nitrozouracyl redukuje się w znany sposób siarczkiem amonowym, do odpowiedniego dwuaminouracylu, roztwór poredukcyjny zobojętnia następnie stężonym kwasem siarkowym do wartości pH = 7,5 i dodaje kwasu mrówkowego. Przez ogrzewanie tworzy się związek formylowy, który odwirowuje się i przemywa małą ilością wody. Otrzymany placek filtracyjny składający się z 1,3-dwumetylo-4-amino-5-formyloaminouracylu i siarki zawiesza się następnie w wodzie, alkalizuje ługiem sodowym i ogrzewając zamyka pierścień do teofiliny. Z otrzymanej soli sodowej uwalnia się teofilinę przez zobojętnienie i odsącza od wydzielonej siarki w temperaturze 80 — 90°C. Przesącz można następnie ewentualnie natychmiast stosować do metylowania na kofeinę.

Przykład. Do 1500 l 20%-owego roztworu siarczku amonowego wprowadza się mieszając 500 kg 1,3-dwumetylo-4-amino-5-nitrozouracylu (w stanie wilgotnym po odwirowaniu). Po 30 minutach reakcji w temperaturze 50°C dodaje się stężonego kwasu siarkowego do pH = 7,5 w celu zobojętnienia amoniaku i rozłożenia nadmiaru siarczku amonowego. Po osiągnięciu wartości pH = 7,5 dodaje się około 150 kg 85%-owego kwasu mrówkowego potrzebnego do formylowania i mieszaninę ogrzewa przez 30 minut do temperatury 90°C. Otrzymaną pochodną formylową oddziela się po oziębieniu, od ługu macierzystego i przeprowadza w teofilinę przez ogrzewanie w rozcieńczonym ługu sodowym. Wodną zawiesinę soli sodowej teofiliny zobojętnia się kwasem i ogrzewa do temperatury 90°C, przez sączenie oddziela się ilościowo siarkę od rozpuszczonej teofiliny. Po oziębieniu przesączu wytrąca się teofilina, którą wydziela się. Otrzymuje się 180 kg teofiliny co stanowi 50% teorii w stosunku do zastosowanego 1,3-dwumetylo-4-amino-5-nitrozouracylu.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania teofiliny i kofeiny przez redukcję 1,3-dwumetylo-4-amino-5-nitrozouracylu za pomocą roztworu siarczku amonowego i przez następne zamknięcie pierścienia do teofiliny i ewentualnie dalszą reakcję do kofeiny, znamienny tym, że siarkę powstającą w czasie redukcji oddziela się dopiero po zamknięciu pierścienia do teofiliny.

VEB Arzneimittelwerk Dresden

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy

1183. RSW „Prasa", Kielce