

Warszawa, 17 października 1936 r.

URZĄD PATENTOWY



C07d 43/32

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 23660.

Kl. 12 p, 14.

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft
(Bazylea, Szwajcaria).

Sposób wytwarzania dezoksy-morfiny C i dwuhydro-dezoksy-morfiny D.

Zgłoszono 28 grudnia 1935 r.

Udzielono 6 sierpnia 1936 r.

Pierwszeństwo: 26 stycznia 1935 r. dla zastrz. 1; 6 maja 1935 r. dla zastrz. 2 (Niemcy).

Dwuhydro - dezoksy - morfinę *D* otrzymuje się z α - chloromorfidu, β - chloromorfidu i z kodeiny poprzez dwuhydro-dezoksy-kodeinę *D* (Journ. of the Americ. Chem. Soc. 55, 1933, str. 3863; patent amerykański Nr 1 980 972). Chloromorfidy, jako trudne do otrzymania, muszą być starannie oczyszczone przed uwodornieniem (Journ. of the Americ. Chem. Soc. 1. c. str. 3867 u góry i str. 3869 — pośrodku). Dlatego też bardziej zawiły przebieg wytwarzania dwuhydro - dezoksy - morfiny *D* z kodeiny poprzez dwuhydro - dezoksy - kodeinę *D* uważany jest za korzystniejszy (Journ. of the Americ. Chem. Soc. locum cito str. 3865 — pośrodku).

Dezoksy-morfina *C* mogła być dotąd wy-

tworzana sposobem według patentu niemieckiego Nr 414 598 z chloro - dwuhydrokolidu lub z chlorodwuhydromorfidu (Journ. of the Americ. Chem. Soc. 55, 1933, str. 2876).

Stwierdzono obecnie, że można otrzymać łatwo i z dobrymi wydajnościami dezoksy - morfinę *C* i dwuhydro - dezoksy - morfinę *D*, jeżeli działa się dłuższy czas na morfinę w temperaturze 50 — 70°C stężonym kwasem solnym, a otrzymany, dotąd nieznanym związek dwuchlorowy morfiny o wzorze: $C_{17}H_{19}O_2NCl_2$ po rozpuszczeniu w ługach potasowcowych uwodornia się katalitycznie w roztworze obojętnym lub kwaśnym. O ile uwodornienie dwuchlorowego związku morfiny odbywa się z zastosowa-

niem katalizatorów metali nieszlachetnych lub w roztworze rozcieńczonym przy użyciu katalizatorów metali szlachetnych, otrzymuje się tylko dwuhydro - dezoksy - morfinę *D*.

Dezoksy - morfina *C* i dwuhydro - dezoksy - morfina *D* mogą znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze.

Istota sposobu niniejszego polega na wykorzystaniu rozpuszczalności dezoksymorfiny *C*. Jeżeli uwodornienie wzmiankowanego alkaloidu przeprowadza się w jego roztworze stężonym w obecności metali szlachetnych, to hydrochlorek dezoksymorfiny *C* zostaje strącony i nie ulega już dalej działaniu wodoru. Jeżeli natomiast uwodornienie to przeprowadza się w roztworze rozcieńczonym lub z zastosowaniem katalizatorów z metali nieszlachetnych, to hydrochlorek ten pozostaje w roztworze i ulega dalszemu uwodornieniu.

Przykład I. 1500 części wagowych chlorowodoru morfiny rozpuszcza się w 12000 części wagowych stężonego kwasu solnego i pozostawia, mieszając, w ciągu 80 — 100 godzin w otwartym naczyniu w temperaturze 60°C. W celu uzupełnienia zużytego kwasu solnego wprowadza się do reakcji od czasu do czasu nieco gazowego chlorowodoru. Po ostudzeniu odsącza się pod ciśnieniem powstały z bardzo dobrą wydajnością chlorowoderek związku dwuchlorowego morfiny, przemywa go się kwasem solnym następnie wodą i suszy. Otrzymany krystaliczny związek dwuchlorowy, odpowiadający wzorowi



trudno rozpuszcza się w wodzie, kwasie solnym, alkoholu etylowym, metylowym, benzenie i w eterze. Skręcanie wynosi $[\alpha]_D^{18} = + 263^\circ$ ($c = 0,346$ w 50-cio procentowym (objętościowo) alkoholu).

Do wytwarzania dalszych ilości wzmian-

kowanego związku może być użyty odessany ług macierzysty, przez rozpuszczenie w nim chlorowodoru morfiny i powtórzenia procesu.

200 części wagowych chlorowodoru związku dwuchlorowego morfiny rozpuszcza się w roztworze 110 części wagowych wodorotlenku potasu w 400 częściach wagowych wody w temperaturze pokojowej i zobojętnia kwasem solnym. Roztwór powstały wstrząsa się również w temperaturze pokojowej z katalizatorem palladowym i z wodorem tak długo, aż roztwór przestanie pochłaniać wodór. Następnie oddziela się katalizator od wykrystalizowanego chlorowodoru dezoksymorfiny *C*. W tym celu powstały osad gotuje się z wodą i odsącza katalizator. Po ostygnięciu z roztworu wodnego krystalizuje chlorowoderek dezoksy - morfiny *C*, który oczyszcza się przez ponowną krystalizację z wody. Z cieczy, oddzielonej od katalizatora i od wykrystalizowanego chlorowodoru dezoksymorfiny *C*, otrzymuje się dwuhydro - dezoksy - morfinę *D* przez strącenie węglanem sodu i wyciągnięcie eterem. W celu dalszego oczyszczenia surową zasadę przeprowadza się w bromowoderek.

Przykład II. 200 części wagowych chlorowodoru dwuchlorowego związku morfiny, otrzymanego według przykładu I, rozpuszcza się w temperaturze pokojowej w roztworze 110 części wagowych wodorotlenku potasu w 400 częściach wagowych wody i zobojętnia kwasem solnym.

Obojętny lub słabo kwaśny roztwór rozcieńcza się do 3 — 4000 części wagowych i uwodornia katalizatorem pallado - siarczanobarowym. Po skończonem przyłączeniu wodoru katalizator odsącza się. Powstałą zasadę wytrąca się węglanem sodu i wyciąga eterem. Z osadu eterowego otrzymuje się dwuhydro - dezoksy - morfinę *D* z dobrą wydajnością. Jako produkt uboczny powstają małe ilości tetrahydro - dezoksy - morfiny.

Przykład III. 15 części wagowych chlorowodoru związku dwuchlorowego morfiny, wytworzonego według przykładu I, rozpuszcza się w roztworze 10 części wagowych wodorotlenku potasu w 100 częściach wagowych wody i uwodornia w temperaturze pokojowej w obecności katalizatora niklowego. Po skończonem przyłączeniu wodoru katalizator odsącza się, a roztwór alkaliczny wytrąca dwuwęglanem. Przez wyciąganie eterem otrzymuje się dwuhydro - dezoksy - morfinę *D*.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania dezoksy - morfiny *C* i dwuhydro - dezoksy - morfiny *D*, znamienny tem, że działa się na morfinę w ciągu dłuższego czasu w temperaturze 50 — 70°C stężonym kwasem solnym, a

otrzymany związek dwuchlorowy morfiny po rozpuszczeniu w ługach potasowcowych uwodornia się katalitycznie w obecności metali szlachetnych w roztworze stężonym (obojętnym lub kwaśnym).

2. Odmiana sposobu wytwarzania dwuhydro - dezoksy - morfiny *D* według zastrz. 1, znamienna tem, że związek dwuchlorowy morfiny po rozpuszczeniu w ługach potasowcowych uwodornia się w obecności, jako katalizatorów, metali nieszlachetnych lub w roztworze rozcieńczonym w obecności, jako katalizatorów, metali szlachetnych.

F. Hoffmann - La Roche & Co.
Aktiengesellschaft.
Zastępca: Inż. Cz. Raczyński,
rzecznik patentowy.