

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

62185

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 08.XII.1967 (P 123 981)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 25.II.1971

Kl. 12 q, 5

MKP C 07 c, 87/30

UKD

Współtwórcy wynalazku: Maria Kluba, Stanisław Chrzczonowicz, Zbigniew Ludwicki, Jerzy Łuszczewski, Bronisław Andrzejewski

Właściciel patentu: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Przedsiębiorstwo Państwowe, Pabianice (Polska)

Sposób wytwarzania bromku laurylobenzylodwumetyloamoniowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania bromku laurylo-benzylodwumetyloamoniowego w reakcji czwartorzędowania benzylodwumetyloaminy bromkiem laurylu według schematu 1.

Czwartorzędowe halogenki amoniowe, powierzchniowo aktywne, znalazły zastosowanie jako środki bakteriobójcze.

Pierwszym lekiem tego typu był zephirol-chlorek laurylobenzylodwumetyloamoniowy. Jego aktywność bakteriobójczą warunkowała obecność w cząsteczce grupy alkilowej o długim łańcuchu węglowym (laurylowej) i obecność grupy benzylowej. Metoda jego otrzymywania polegała na czwartorzędowaniu laurylodwumetyloaminy, czyli aminy zawierającej w cząsteczce grupę alkilową o długim łańcuchu węglowym, za pomocą chlorku benzylu według schematu 2.

Ze względu na reaktywność chlorku benzylu reakcję czwartorzędowania można było prowadzić w środowisku wodnym, pod normalnym ciśnieniem, w temperaturze wrzenia wody ze 100% wydajnością (FIAT, Final. Raport 1014, 78, BIOS Final. Raport 766, 206, patenty niemieckie: 538005, 681850, 563398, Ulmans Enc. III wyd. 1 t. 9 str. 902).

Trudność metody polegała jednak na otrzymywaniu półproduktu laurylodwumetyloaminy, której synteza wymagała w jednej z faz produkcji stosowania ciśnienia około 30 atm. i temperatury 175° C.

Zastosowane inne metody otrzymywania halogenku laurylobenzylodwumetyloamoniowego miały na

2

celu wykluczenie z procesu tego uciążliwego półproduktu, co osiągnięto czwartorzędując benzylodwumetyloaminę halogenkiem laurylu, a więc alkil o długim łańcuchu węglowym wprowadzając do cząsteczki aminy, zawierającej grupę benzylową i dwie grupy metylowe, według schematu 1. Jednak halogenek laurylu wykazywał dużo mniejszą reaktywność, niż chlorek benzylu, wiadomo bowiem, że czwartorzędowanie amin trzeciorzędowych halogenkiem metylu, etylu względnie benzylu zachodzi prawie natychmiast, niezależnie od środowiska reakcji.

W miarę przedłużania się łańcucha węglowego w alkilu, reaktywność halogenku znacznie się zmniejsza.

Metoda otrzymywania czwartorzędowego związku amoniowego o właściwościach bakteriobójczych przez czwartorzędowanie benzylodwumetyloaminy halogenkiem laurylu, w szczególności bromkiem laurylu opisana w patencie czeskim Nr 87359 i w patencie francuskim Nr 1 000 869, znalazła powszechne zastosowanie, dzięki prostocie aparatury koniecznej do tego procesu.

Metoda opisana w wyżej podanych patentach, ze względu na mniejszą reaktywność substratów i zupełną nierozpuszczalność w wodzie, wymagała prowadzenia czwartorzędowania benzylodwumetyloaminy bromkiem laurylu w „bloku”, to jest po zmieszaniu substratów bez dodatku jakiegokolwiek rozpuszczalnika, albo z dodatkiem rozpuszczalnika

substratów, na przykład alkoholu etylowego lub izopropylowego.

Z tego powodu narażało się produkt czwartorzędowania na żółknięcie, ponieważ w tych warunkach zachodzą wtórne reakcje między produktem i substratami; wskutek rozcieńczania substratów produktem reakcji, utrudnione było doprowadzenie reakcji do końca, a przedłużanie czasu ogrzewania gęstej, szklistej masy, jaka w tych warunkach się tworzyła, sprzyjało powstawaniu znacznych ilości ciemnozabarwionych produktów ubocznych.

W wyniku zaistniałych warunków, nawet po długotrwałym ogrzewaniu, czwartorzędowa sól amoniowa zanieczyszczona była substratami wyjściowymi.

Otrzymaną gęstą, szklistą masę oczyszczało się przez krystalizację z rozpuszczalników organicznych i rozpuszczało w wodzie, uzyskując wodne roztwory o żądanym stężeniu, lub bez krystalizacji rozpuszczało w wodzie, ale zachodziła wtedy konieczność oczyszczania wodnych roztworów przez ekstrakcję eterem.

Według wynalazku, sposób wytwarzania bromku laurylobenzylodwumetyloamoniowego polega na tym, że do mieszaniny nierozpuszczalnych w wodzie substratów — bromku laurylu i benzylodwumetyloaminy wprowadza się wodę, uzyskując dwufazowe środowisko reakcji. Powstający w trakcie ogrzewania produkt wskutek mechanicznego mieszania, jest ekstrahowany do fazy wodnej, ponieważ produkt w odróżnieniu od surowców w wodzie rozpuszcza się dobrze i nie ulega wtórnym procesom rozkładu. W fazie niewodnej substraty nie ulegają rozcieńczeniu produktem, stąd stężenia ich są stale duże, co zapewnia procesowi większą szybkość reakcji. W efekcie proces znacznie się skraca i uzyskujemy produkt bezbarwny, pozbawiony zanieczyszczeń.

Przez zawieszenie substratów w wodzie, jako drugiej fazy, unika się trudności związanych z mieszaniem gęstej masy i zapewnia się stałą i równomierną temperaturę we wszystkich miejscach reaktora. Reakcja czwartorzędowania zachodzi ze 100%-ową wydajnością.

Sposób wytwarzania bromku laurylobenzylodwumetyloamoniowego według wynalazku pozwala na prowadzenie reakcji czwartorzędowania benzylodwumetyloaminy bromkiem laurylu w takich ilościach wody, aby jej stosunek wagowy do sumy obu substratów wykazał się liczbą od 1,5 do 20, dzięki

czemu uzyskuje się od razu czyste, bezbarwne roztwory wodne o żądanym stężeniu od 5 do 40% stanowiące formę handlową.

W razie użycia w procesie czwartorzędowania niewielkiego nadmiaru benzylodwumetyloaminy, usuwa się ją łatwo przez oddestylowanie z parą wodną.

Przykład I. 249 części wagowych bromku laurylu, 135 części wagowych benzylodwumetyloaminy, 7296 części wagowych wody ogrzewa się pod normalnym ciśnieniem w temperaturze wrzenia wody w czasie 10 godzin. Otrzymuje się 5%-owy roztwór bromku laurylobenzylodwumetyloamoniowego z wydajnością 99,5—100% w przeliczeniu na użyty bromek laurylu, w postaci nadającej się do użytku w lecznictwie.

Przykład II. 249 części wagowych bromku laurylu, 137,7 części wagowych benzylodwumetyloaminy, 573,3 części wagowych wody ogrzewa się w temperaturze wrzenia wody w czasie 10 godzin. Nadmiar benzylodwumetyloaminy użytej w procesie czwartorzędowania oddestylowuje się z parą wodną. Uzyskuje się roztwór bromku laurylobenzylodwumetyloamoniowego z wydajnością 99,5—100% w przeliczeniu na użyty bromek laurylu, który po rozcieńczeniu wodą do 10%-owego roztworu używa się w lecznictwie.

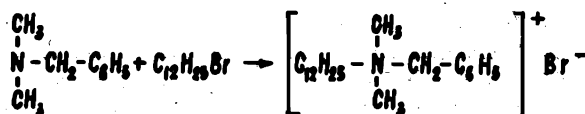
Przykład III. 249 części wagowych bromku laurylu, 135 części wagowych benzylodwumetyloaminy, 1536 części wagowych wody ogrzewa się w temperaturze 50° w czasie 40 godzin. Otrzymuje się 20%-owy roztwór bromku laurylobenzylodwumetyloamoniowego z wydajnością 99,5—100% w przeliczeniu na użyty bromek laurylu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania bromku laurylobenzylodwumetyloamoniowego na drodze czwartorzędowania benzylodwumetyloaminy bromkiem laurylu w temperaturze 20 do 100°C pod normalnym ciśnieniem **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności wody zastosowanej w takiej ilości, aby jej stosunek wagowy do sumy ilości obu substratów wyrażał się liczbą 1,5—20, przy czym powstający w wyniku reakcji produkt przechodzi do fazy wodnej.

2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że po skończonym procesie czwartorzędowania nadmiar benzylodwumetyloaminy oddestylowuje się pod normalnym ciśnieniem z parą wodną.

Schemat 1



Schemat 2

