

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 42895

Kl. 12 g, 5

SPOFA, spojené farmaceutické závody národní podnik

Praga, Czechosłowacja

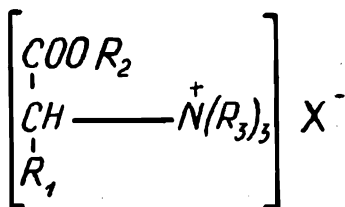
Sposób wytwarzania nowych czwartorzędowych soli amoniowych

Patent trwa od dnia 17 marca 1958 r.

Pierwszeństwo: 27 marca 1957 r. (Czechosłowacja).

W poszukiwaniu nowych krystalizujących czwartorzędowych soli amoniowych, któreby łączyły dobre właściwości chemiczne i fizyczne z dobrym działaniem dezynfekcyjnym i były łatwe do otrzymania, znaleziono nową grupę nie opisanych dotychczas związków.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania tych nowych czwartorzędowych soli amoniowych, odpowiadających wzorowi ogólnemu:



We wzorze tym R_1 oznacza prostołańcuchową resztę węglową o 10 — 16 atomach węgla, R_2 oznacza resztę alkilową o 1 — 4 atomach węgla lub resztę aryłową, ewentualnie podstawioną w pierścieniu benzenowym, R_3 oznacza resztę alkilową o 1 — 4 atomach węgla,

najkorzystniej metyl, a X oznacza atom chlorowca, np. brom.

Według wynalazku te nowe sole amoniowe wytwarza się np. w ten sposób, że estry o wzorze ogólnym $\text{R}_1 \cdot \text{CH} \cdot \text{COO R}_2$, w którym

X

R_1 , R_2 i X mają znaczenie podane wyżej, podaje się reakcji z niskocząsteczkową trójalkiloaminą, najkorzystniej trójmetyloaminą, w obecności odpowiedniego rozpuszczalnika organicznego, np. etanolu, w zamkniętym naczyniu reakcyjnym w temperaturze pokojowej. W tych warunkach czwartorzędowa sól tworzy się w ciągu kilku dni. Reakcję można korzystnie przyspieszyć i zwiększyć ogólną wydajność, jeśli mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w naczyniu ciśnieniowym do temperatury około 40 — 50° C. Produkt reakcji w postaci stałej żółtawej masy oddziela się przez odsysanie, przemycza acetonem lub octanem etylu i ewentualnie oczyszcza przez przekrystalizowanie w acetonie lub octanie etylu.

Otrzymane w ten sposób czwartorzędowe sole amoniowe mają postać bezbarwnych lub słabo

bd 30tawych, bezwonnnych substancji, rozpuszczających się bardzo dobrze w wodzie i wykazujących ostre temperatury topnienia. Substancje te nie tylko w stanie stałym, ale również w roztworach wodnych są odporne na ciepło, do temperatury 130° C, przez szereg godzin. Wykazują one bardzo dobre działanie bakteriostatyczne i bakteriobójcze (współczynnik fenolowy około 400 — 700), są stosunkowo mało toksyczne (LD_{50} = 30 mg/kg, mysz) i nie są drażniące. Podobnie do innych związków z czwartorzędowym rdzeniem amoniowym oznaczają się one dobrym działaniem powierzchniowo czynnym i mogą znaleźć zastosowanie, jako środki dezynfekcyjne we wszystkich dziedzinach lecznictwa.

Przykład I. 5 g estru etylowego kwasu α -bromostearowego (Auwers, Bernhardt, Chem. Ber. 24, 2227, 1891) rozpuszcza się w 8 cm³ 30%-owego etanolowego roztworu trójmetyloaminy i roztwór pozostawia w zamkniętym naczyniu reakcyjnym w temperaturze pokojowej. Po kilku dniach wytrąca się czwartorzędowa sól amoniowa w postaci krystalicznej. Odsysa się ją i przemywa niewielką ilością etanolu i eteru. Po przekrystalizowaniu w mieszaninie acetonu i chloroformu otrzymuje się produkt w postaci bezbarwnych kryształków o temperaturze topnienia 155° C. Przez zagęszczenie ługu macierzystego uzyskuje się produkt drugiego rzutu, który można oczyścić w ten sam sposób. Jeśli z ługu macierzystego nie wydzielają się kryształy, odparowuje się go do sucha, rozpuszcza pozostałość w wodzie i roztwór wytrząsa z eterem. Resztki czwartorzędowej soli amoniowej przechodzą przy tym do roztworu wodnego. Nieprzereagowany ester etylowy kwasu α -bromostearowego odzyskuje się przez odparowanie oddzielonej warstwy eterowej. Ogólna wydajność krystalicznej czwartorzędowej soli amoniowej wynosi 1,5 g.

Przykład II. Bromek α -karbobutoksyundecylotrójmetyloamoniowy.

35 g estru butylowego kwasu α -bromolaurynowego (C. H. Kao, Khao-Yuan Ma, J. Chem. Soc. 1931, 2046) rozpuszcza się w 100 cm³ 19%-owego etanolowego roztworu trójmetyloaminy i roztwór pozostawia w zamkniętym naczyniu reakcyjnym w temperaturze pokojowej. Po kilku dniach wydziela się niewielka ilość krystalicznej substancji, którą się odsąca. Przesącz zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem. Stałą pozostałość rozciera się z mie-

szaniną etanolu i eteru (1:10), odsysa część nierozpuszczalną i przemywa ją kilkakrotnie tą samą mieszaniną rozpuszczalników. Przez trzykrotne powtórzenie tej operacji uzyskuje się łącznie 26 g krystalicznej czwartorzędowej soli amoniowej o temperaturze topnienia 128° C. Półstałą pozostałość otrzymaną przez odparowanie ostatniego przesączu rozpuszcza się w 20 cm³ wody i roztwór wytrząsa trzykrotnie z eterem. Z zagęszczonego wodnego roztworu można wydzielić jeszcze dalsze 1,5 g soli amoniowej. Wyciąg eterowy zawiera nieprzereagowany ester butylowy kwasu α -bromolaurynowego.

Przykład III. Bromek α -karbofenoksy-pentadecylotrójmetyloamoniowy.

5 g estru fenylowego kwasu α -bromopalmitynowego rozpuszcza się w 15 cm³ 15%-owego etanolowego roztworu trójmetyloaminy i roztwór pozostawia przez kilka dni w temperaturze pokojowej. Wydzieloną czwartorzędową sól amoniową (430 mg) odsysa się i ług macierzysty odparowuje do sucha. Po potraktowaniu pozostałości acetonem uzyskuje się dalsze 1,86 g krystalicznego produktu wykazującego tę samą temperaturę topnienia, co produkt pierwszy. Oczyszczony produkt topnieje w temperaturze 156° C.

Przykład IV. Krystaliczna mieszanina czwartorzędowych soli amoniowych ze stearyny.

5 g mieszaniny estrów etylowych kwasów α -bromostearowego i α -bromopalmitynowego, powstającej przez estyfikowanie bromowanej w położeniu α mieszaniny kwasów tłuszczowych, stanowiącej stearynę, rozpuszcza się w 8 cm³ 30%-owego etanolowego roztworu trójmetyloaminy. Wydzieloną po 8 dniach mieszaninę odpowiednich czwartorzędowych soli amoniowych odsysa się i przemywa acetonem. Otrzymuje się 1,45 g produktu I-go rzutu o temperaturze topnienia 150° C. Z odparowanego do sucha ługu macierzystego wydziela się po dodaniu acetonu produkt II-go rzutu, o temperaturze topnienia 145—148° C.

Przykład V. Bromek α -karboetoksyundecylotrójmetyloamoniowy.

32,2 g estru etylowego kwasu α -bromolaurynowego rozpuszcza się w 100 cm³ 19%-owego etanolowego roztworu trójmetyloaminy. Po kilku dniach mieszaninę reakcyjną przerabia się tak, jak w przykładzie II. Otrzymuje się 25,75 g krystalicznej czwartorzędowej soli amoniowej o temperaturze topnienia 144 — 146° C. Przez

regenerację odzyskuje się 5,6 g nieprzereagowanego estru etylowego kwasu α -bromolaurynowego.

Przykład VI. Metobromek estru 3-metylo-4-chlorofenylowego kwasu α -dwumetyloaminopalmitynowego.

5 g estru 3-metylo-4-chlorofenylowego kwasu α -bromopalmitynowego rozpuszcza się w mieszaninie 5 cm³ 33%-owego etanolowego roztworu trójmetyloaminy i 5 cm³ chloroformu. Po 3 dniach ester przechodzi do roztworu, a po dalszych 5 dniach mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem na łożni wodnej. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie (roztwór A) i roztwór wytrząsa z eterem. Przez odparowanie roztworu eterowego osuszonego siarczanem sodowym odzyskuje się 3,6 g estru wyjściowego. Z roztworu A wyosabia się odpowiednią czwartorzędową sól amoniową przez odbarwienie węglem aktywnym, odparowanie do sucha i zadanie pozostałości acetonem. Otrzymuje się bezbarwną krystaliczną substancję o temperaturze topnienia 156°C. Po przekrystalizowaniu w acetonie temperatura topnienia wynosi 158°C.

Przykład VII. Bromek α -karboetoksy-pentadecylotrójmetyloamoniowy.

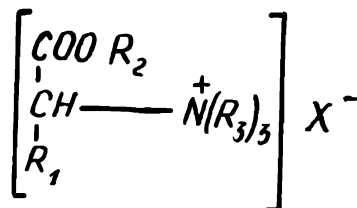
73,45 g estru etylowego kwasu α -bromopalmitynowego rozpuszcza się w 82 cm³ 29%-owego etanolowego roztworu trójmetyloaminy i roztwór pozostawia w ciągu 14 dni w temperaturze pokojowej. Mieszanina reakcyjna krzepnie na stałą krystaliczną masę, którą odsysa się po dodaniu ewentualnie małej ilości acetonu.

Otrzymuje się 43 g produktu I rzutu. Z ługu macierzystego po zagęszczeniu wydziela się produkt II-go rzutu (14,5 g), a z drugiego ługu macierzystego, po dodaniu octanu etylu, produkt III-go rzutu (5,7 g). Z ostatniego ługu macierzystego można po rozpuszczeniu w wodzie odzyskać nieprzereagowany ester wyjściowy przez ekstrakcję eterem, z wydajnością 10,7 g. Ogólna

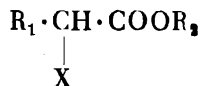
wydajność surowego produktu wynosi 85,6%. Po przekrystalizowaniu połączonych produktów w mieszaninie etanolu i octanu etylu (wydajność krystalizacji 72,7%) otrzymuje się czwartorzędową sól amoniową o temperaturze topnienia 157—160°C. Otrzymany bromek α -karboetoksy-pentadecylotrójmetyloamoniowy ma postać bezbarwnej i bezwonnej substancji bardzo dobrze rozpuszczającej się w wodzie.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych czwartorzędowych soli amoniowych o wzorze ogólnym



w którym R_1 oznacza prostołańcuchową resztę węglową o 10 — 16 atomach węgla, R_2 oznacza resztę alkilową o 1 — 4 atomach węgla lub resztę arylową, która może być ewentualnie podstawiona w pierścieniu benzenowym, R_3 oznacza resztę alkilową o 1 — 4 atomach węgla, najkorzystniej metyl, a X oznacza atom chlorowca, np. brom, znamieny tym, że niskocząsteczkową trójalkiloaminą, najkorzystniej trójmetyloaminą, działa się na estry o wzorze ogólnym:



w którym R_1 , R_2 i X mają znaczenie jak wyżej.

SPOFA, spojené farmaceutické závody, národní podnik

Zastępca: Mgr Józef Kamiński,
rzecznik patentowy