



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 23.05.75 (P. 180610)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 05.06.76

Opis patentowy opublikowano: 28.02.1979

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.² C07F 7/02
C07F 7/18

Twórcy wynalazku: Andrzej Mazur, Ireneusz Janczarski, Paweł Rościszewski

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Warszawa (Polska)

**Sposób wytwarzania nowych chlorków
tetrakis-/trójalkiloamino/alkoksy/ silanów
i chlorowodorków tetrakis-/dwualkiloamino/alkoksy/ silanów**

1

Dziedzina techniki. Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania czwartorzędowych chlorków i trzeciorzędowych chlorowodorków tetrakis-/alkiloamino/alkoksy/silanów o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym $n=2$ lub 3 , Y oznacza CL^- lub HCL^- , R oznacza rodnik alkilowy, korzystnie metylowy, etylowy lub propylowy o wzorze ogólnym C_kH_{2k+1} gdzie k oznacza liczbę całkowitą od 1 do 3 a X oznacza łańcuch alifatyczny prosty zawierający 2 do 5 atomów węgla. Dynamiczny postęp jaki zaznaczył się w ostatnim dziesięcioleciu w zakresie związków krzemooorganicznych, skierował także uwagę badaczy na możliwość zastosowania niektórych z nich w medycynie, jako preparatów przyswajalnych uzupełniających niedobór krzemu w organizmie. Krzem jest niezbędnym mikroelementem dla człowieka i wyższych zwierząt.

Znane są fakty wydalania znacznych ilości tego pierwiastka z moczem przy różnych schorzeniach jak gruźlica czy choroby zakaźne, a także stopniowego obniżania zawartości krzemu w tkankach w miarę starzenia. Znane są pomyślne wyniki leczenia syntetycznymi preparatami krzemooorganicznymi niektórych schorzeń serca, nowotworów płuc, kości i gruczołu krokowego a także pewnych chorób wirusowych. Stwierdzone zostało hamujące działanie pewnego syntetycznego preparatu krzemooorganicznego na doświadczalnie wywoływaną chorobę wrzodową przewodu pokarmowego u szczu-

2

row. Obserwowano korzystny wpływ różnych przyswajalnych związków krzemooorganicznych na wzrost runa owiec, na wygląd włosów zwierząt futerkowych jak również odrastanie włosów u osób łysiejących.

Zasadniczą przeszkodą w stosowaniu związków krzemooorganicznych w lecznictwie jest ich słaba rozpuszczalność w wodzie i łatwość z jaką nie-liczne znane dotychczas związki krzemooorganiczne rozpuszczalne w wodzie ulegają hydrolizie i polikondensacji w roztworach wodnych z utworzeniem produktów nieprzyswajalnych, wydalanych z ustroju. Najnowsze badania wskazują, że czynne biologicznie związki krzemooorganiczne występujące w organizmach wyższych ssaków i człowieka są głównie labilnymi połączeniami o charakterze ortoestrów kwasu krzemowego. Synteza ich odbywa się prawdopodobnie w wątrobie, a komponentami są najczęściej aminoalkohole i ich pochodne takie jak cholina i jej biologiczne prekursorzy i analogi. Jedynym wyizolowanym dotychczas naturalnym związkiem krzemooorganicznym tego typu jest ester cholesterolu i kwasu ortokrzemowego. Związki w których występują bezpośrednie połączenia atomów węgla i krzemu są w organizmach żywych niespotykane, natomiast efekty farmakologiczne uzyskiwane na materiale zwierzęcym z preparatami syntetycznymi tego typu, należy przypisywać produktom jakie organizm wytwarza z nich w trakcie procesów metabolicznych.

Stan techniki. Znany jest sposób otrzymywania ortoestrów różnych dwualkiloaminoalkoholi, które można nazwać tetrakis /alkiloamino/alkoksy/-silanami w formie zasad na drodze alkoholizy polegający na tym, że na ortoester metylowy lub etylowy kwasu krzemowego działa się w obecności katalizatora zalkilowanym aminoalkoholem i ogrzewa kilka godzin. Wydzielający się alkohol oddestylowuje się, przy czym wydajność reakcji sięga powyżej 90%.

Główną przyczyną dla której związki te nie znalazły zastosowania w terapii jest ich skłonność do hydrolizy w roztworze wodnym. Reakcja hydrolizy katalizowana jest zasadowym odczynem roztworu, a wytwarzające się wyjściowe aminoalkohole i produkty kondensacji w skrajnym przypadku krzemionka są bezużyteczne dla organizmu. Ze wzrostem łańcucha alkilowego jak również reszt alkilowych przy atomie azotu zmniejsza się także rozpuszczalność ich w wodzie. Związki tego typu ulegają także hydrolizie w roztworach kwaśnych.

Celem wynalazku było usunięcie tych niedogodności, a szczególnie synteza związków krzemoorganicznych dobrze rozpuszczalnych w wodzie i trwałych w roztworze kwaśnym o wartościach pH zbliżonych do pH soku żołądkowego, a zatem przyswajalnych przez organizm. Warunki te spełniają chlorki i chlorowodorki tetrakis alkiloaminoalkoksy-silanów.

Istota wynalazku. Zgodnie z wytyczonym zadaniem stwierdzono, że chlorki tetrakis/trójkiloamino/alkoksy/silanów i chlorowodorki tetrakis/dwualkiloamino/alkoksy/silanów można wytworzyć w bezpośredniej reakcji chlorku lub chlorowodorku odpowiedniego trzecio- lub czwartorzędowego aminoalkoholu z czterochlorkiem krzemu. Stwierdzono, że reakcję najlepiej prowadzić w temperaturze nie przekraczającej 10°C. Stwierdzono również, że dla zapoczątkowania procesu estryfikacji trudno reagujących pochodnych niektórych aminoalkoholi, a w szczególności czwartorzędowych chlorków- korzystne jest uprzednie wysycenie ich suchym chlorowodorem aż do uzyskania konsystencji częściowo lub całkowicie płynnej. Stwierdzono dalej, że reakcję estryfikacji należy prowadzić w obecności rozpuszczalnika nie reagującego z czterochlorkiem krzemu, ale rozpuszczającego powstającą sól odpowiedniego aminoalkoksy-silanu. Aby przesunąć równowagę reakcji w kierunku powstawania odpowiedniego produktu, należy po przereagowaniu substratów usunąć nadmiar wytworzonego chlorowodoru ze środowiska reakcji do chwili rozpoczęcia krystalizacji soli.

W celu wyodrębnienia właściwego produktu z mieszaniny reakcyjnej ekstrahuje się go, utrzymując możliwie niską temperaturę, znacznym nadmiarem wody, która dobrze rozpuszcza wytworzony związek. Po oddzieleniu rozpuszczalnika organicznego, jeśli nie miesza się z wodą, roztwór zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem do uzyskania krystalicznego wodzianu odpowiedniego chlorku lub chlorowodoru tetrakis/alkiloamino/alkoksy/-silanu. Uzyskane związki charakteryzują się zaskakującymi cechami polegającymi na tym, że

przy doskonałej rozpuszczalności w wodzie, z którą tworzą trwałe roztwory kwaśny o optymalnym pH soku żołądkowego, wykazują odporność na hydrolizę nawet podczas gotowania, jednakże w stężonym kwasie solnym a także w wodzie przy wzroście pH do wartości ponad 5 hydrolizują z wytworzeniem żelu.

Trwałość roztworów wodnych związków otrzymanych sposobem według wynalazku polega na tym, że jako sole /chlorki lub chlorowodorki/ nie hydrolizują w określonych wyżej granicach pH nawet w podwyższonej temperaturze. Jako takie wytrzymują pH soku żołądkowego i przechodzą barierę żołądkową w stanie niezmienionym chemicznie, co ma istotne znaczenie z fizjologicznego punktu widzenia. Po wymieszaniu z masami pokarmowymi hydrolizują powoli w jelitach i są źródłem przyswajalnego, niespolimeryzowanego kwasu krzemowego.

Związki te rozpuszczają się dobrze w niższych alkoholach, natomiast słabiej w glikolach i glicerynie. Wydajność reakcji przekracza 95%. Przeprowadzone badania farmakologiczne wykazały, że przy podawaniu per os związki te praktycznie nie są toksyczne i skutecznie hamują powstawanie wywoływanych eksperymentalnie owrzodzeń żołądka.

Sposób wytwarzania chlorków i chlorowodorków tetrakis/alkiloamino/alkoksy/silanów ilustrują przykłady.

Przykład I. 55,9 g /0,4 mola/ dokładnie wysuszonego chlorku cholicy nasycy się suchym chlorowodorem do chwili uzyskania konsystencji ciekłej, a następnie dodaje się 100 ml suchego chlorku etylenu i chłodzi do temperatury 10°C. Oddzielnie przygotowuje się roztwór 17 g /0,1 mola/ świeżo przedestylowanego czterochlorku krzemu w 100 ml suchego chlorku etylenu, chłodzi do temperatury 0°C, a następnie wkrapla do roztworu chlorku cholicy ciągle mieszając.

Reakcję prowadzi się pod chłodnicą zwrotną zabezpieczoną przed dostępem wilgoci. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie do wrzenia ciągle mieszając w celu pozbycia się nadmiaru chlorowodoru tak długo, aż zaczną wypadać kryształy związku. Następnie wlewa się mieszaninę reakcyjną do 200 ml ochłodzonej wody z lodem i wstrząsa kilka minut w celu wyekstrahowania produktu. Po oddzieleniu roztworu wodnego od rozpuszczalnika, zatęża się go pod obniżonym ciśnieniem, najlepiej w laboratoryjnej wyparce obrotowej, prawie do sucha, rozpuszcza ponownie, zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem aż do wytrącenia krystalicznego wodzianu chlorku tetrakis/trójmetyloamino/etoksy/silanu. Otrzymany związek rozpuszcza się doskonale w wodzie i alkoholach niższych, nie rozpuszcza się natomiast w eterze, benzenie i acetonie, krystalizuje w postaci drobnych igieł i istnieje w formie uwodnionego hydratu o konsystencji półpłynnej. Po wysuszeniu ulega rozkładowi i polimeryzacji. Podczas oznaczania temperatury topnienia traci wodę, a następnie topi się z rozkładem powyżej 200°C. Ogrzewany bezpośrednio sublimuje z rozkładem.

Przykład II. 50,5 g /0,4 mola/ wysuszonego

chlorowodorku dwumetyloaminoetanolu umieszcza się w 100 ml suchego chloroformu. Oddzielnie przygotowuje się roztwór 17 g /0,1 mola/ czterochlorku krzemu w 100 ml chloroformu i po ochłodzeniu do temperatury ok. 0°C miesza się obydwie roztwory. Po całkowitym rozpuszczeniu mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, zabezpieczoną przed dostępem wilgoci ciągle mieszając, tak długo aż zacząć wypadać kryształy. Następnie wlewa się mieszaninę reakcyjną do 200 ml ochłodzonej wody z lodem i wstrząsa się kilka minut w celu wyekstrahowania produktu. Po oddzieleniu roztworu wodnego od rozpuszczalnika zateża się go pod obniżonym ciśnieniem aż do wytrącenia krystalicznego wodoru chlorowodorku tetrakis/dwumetyloamino/etoksy/silan. Otrzymany krystaliczny uwodniony hydrat ma własności analogiczne jak w przykładzie I.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych chlorków tetrakis/trójkiloamino/alkoksy/silanów i chlorowodorków tetrakis/dwualkiloamino/alkoksy/silanów o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym $n=2$ lub 3, Y oznacza Cl^- lub HCl^- , R oznacza rodnik alkilowy, korzystnie metylowy, etylowy lub

propylowy o wzorze ogólnym C_kH_{2k+1} , gdzie k oznacza liczbę całkowitą od 1 do 3 a X oznacza łańcuch alifatyczny prosty zawierający 2 do 5 atomów węgla, **znamienny tym**, że chlorek trójkiloaminoalkoholu lub chlorowodorek dwualkiloaminoalkoholu poddaje się bezpośredniej reakcji z czterochlorkiem krzemu, korzystnie w temperaturze obniżonej, nie przekraczającej 10°C, w obecności nie reagującego z nim rozpuszczalnika usuwa się nadmiar chlorowodoru, po czym ekstrahuje się produkt reakcji z wodą i wyodrębnia w postaci krystalicznego wodoru przez zateżenie pod zmniejszonym ciśnieniem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że dla zapoczątkowania reakcji estryfikacji czterochlorku krzemu z czwartorzędowymi chlorkami trójkiloamino/alkoksy/silanów wysyca się je suchym chlorowodorem do momentu uzyskania konsystencji półpłynnej.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że nadmiar powstającego w czasie estryfikacji chlorowodoru usuwa się ze środowiska reakcji do chwili zapoczątkowania krystalizacji.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do ekstrakcji produktu używa się wodę w ilości przekraczającej co najmniej dwukrotnie ilość powstałego związku.

