



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 30.XI.1964 (P 106 440)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 30.VII.1966

Kl. 12 o, 17/03

MKP C 07 c

127/14

UKD

Twórca wynalazku: mgr Jerzy Gniłka

Właściciel patentu: Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”, Łódź
(Polska)

Sposób wytwarzania hydroksymocznika

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania hydroksymocznika, stanowiącego substancję o działaniu cytostatycznym (publikacja w czasopiśmie: Products pharmac. 18, nr. 10, str. 550 z 1963 r.), która może znaleźć zastosowanie w lecznictwie.

Literatura chemiczna podaje kilka sposobów otrzymywania hydroksymocznika. Według W.F.C. Dresler'a i R. Stein'a (Annalen, tom 150, str. 242 z 1869 r.) działa się hydroksyloaminą na kwas cyjanowy. Autorzy nie podają jednak szczegółów wykonania tego sposobu.

Inny sposób (Beillst. tom III, str. 95 z 1921 r. IV wyd.) polega na działaniu wodnego i nasyconego roztworu cyjanianu potasu na oziębiony do temperatury 10—15° alkoholowy roztwór soli hydroksyloaminy, jak siarczan czy chlorowodorek lub azotan. Powstały roztwór przesącza się, a przesącz zadaje eterem, w wyniku czego wydzielają się kryształy hydroksymocznika.

Kryształy te odsącza się, suszy w niskiej temperaturze i następnie przekrystalizowuje z absolutnego etanolu. Sposób ten w wykonaniu nastręcza jednak trudności. Wymaga on stosowania bardzo niebezpiecznego pod względem pożarowym i wybuchowym eteru, a poza tym używanie wody jako jednego z rozpuszczalników, w której łatwo rozpuszcza się hydroksymocznik, powoduje obniżenie wydajności procesu i straty produktu.

Według jeszcze innego sposobu (Carlo Runti i Romano Deghenghi, Ann. triest. cura univ. Trieste,

2

se. 2, 22, str. 185—191 z 1953 r., Chem. Abstr. tom 49, str. 1569 z 1955 r.) do wodnego roztworu chlorowodoru hydroksyloaminy i wodorotlenku sodu wprowadza się uretan, a otrzymany roztwór utrzymuje się w temperaturze pokojowej w ciągu 3 dni. Po tym czasie neutralizuje się produkt reakcji stężonym kwasem solnym, a następnie przesącza.

Do przesącza wprowadza się eter i miesza, rozwarstwia i z wodnej warstwy odpędza wodę pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50—60°. Osuszoną pozostałość rozpuszcza się w alkoholu etylowym na gorąco, przesącza i odstawia do krystalizacji. Niedogodności tego sposobu polegają na tym, że stosuje się tu również eter, a używanie wody jako rozpuszczalnika wymaga długotrwałego ogrzewania produktu reakcji w celu jego osuszenia. Następuje w tych warunkach częściowy rozkład hydroksymocznika, a w konsekwencji powstają trudności przy oczyszczaniu produktu i uzyskaniu odpowiedniej wydajności procesu.

Znany jest również sposób otrzymywania hydroksymocznika, bardzo zbliżony do wyżej omówionego (Sintezy Organicznych Preparatów, zbornik 12, str. 121—122, Moskwa 1964 r.). Polega on na tym, że rozpuszcza się w wodzie chlorowodorek hydroksyloaminy i wodorotlenek sodu, a następnie dodaje uretan. Mieszaninę utrzymuje się w ciągu 3 dni w temperaturze pokojowej, następnie oziębia i wobec fenoltaleiny neutralizuje.

Produkt reakcji przesącza się, a do przesączu wprowadza eter. Wodną warstwę wydziela się i na łaźni w temperaturze 50—60° usuwa się wodę. Suchą pozostałość ekstrahuje się wrzącym etanolem i roztwór przesącza na ogrzewanym lejku, a przesącz odstawia do krystalizacji. Pozostały na sączku osad ponownie ekstrahuje się wrzącym absolutnym etanolem i przesącza. Do przesączu dodaje się ługi pokrystalizacyjne po pierwszym rzucie kryształów, roztwór zagęszcza do małej objętości i odstawia do krystalizacji.

Tak otrzymany hydroksymocznik oczyszcza się przez powtórna krystalizację. Sposób ten jest również niewygodny, ponieważ wymaga stosowania eteru, długotrwałego osuszania produktu reakcji w podwyższonej temperaturze, co wpływa na jego zanieczyszczenie, powoduje duże straty i małą wydajność.

Stwierdzono, że proces otrzymywania hydroksymocznika, można prowadzić z dobrą wydajnością, unikając przy tym rozkładu produktu i zbędnych krystalizacji, jeżeli na hydroksyloaminę w absolutnym etanolu, otrzymaną przez działanie etanolowego roztworu etanolanu sodu na chlorowodorek hydroksyloaminy i przesączenie, działa się stałym uretanem, mieszaninę ogrzewa do temperatury 15—50° i pozostawia w temperaturze pokojowej na 3 dni. Po tym czasie wykrystalizowany hydroksymocznik odsącza się i suszy.

Po zagęszczeniu ługów pokrystalizacyjnych uzyskuje się dalszą porcję czystego produktu. Hydroksymocznik otrzymany sposobem według wynalazku w środowisku bezwodnym nie wymaga dodatkowego oczyszczania i stanowi produkt, nadający się do celów leczniczych. Reakcję prowadzi się stosując takie ilości reagentów, ażeby na 1 mol uretanu przypadło 1—1,5 mola hydroksyloaminy.

Podany niżej przykład wyjaśnia bliżej istotę wynalazku.

Przykład. Do 800 ml absolutnego etanolu wprowadza się małymi porcjami 27,6 g metalicznego sodu, a po zakończeniu reakcji do utworzonego gorącego roztworu dodaje się powoli 83,4 g chlorowodoru hydroksyloaminy. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przy słabym wrzeniu rozpuszczalnika w ciągu 30 minut, a po wystygnięciu, przesącza się. Do przesączu wprowadza się 89 g stałego uretanu, mieszaninę ogrzewa do 15—50° aż rozpuści się osad i utworzony roztwór odstawia się w temperaturze pokojowej na 72 godziny, od czasu do czasu mieszając produkt reakcji.

Po tym czasie krystaliczny osad odsącza się i suszy w temperaturze pokojowej. Uzyskuje się 53 g czystego hydroksymocznika. Ługi pokrystaliczne zagęszcza się do 100 ml i odstawia do krystalizacji. Otrzymany w drugim rzucie krystaliczny osad odsącza się i suszy. Otrzymuje się jeszcze 8 g czystej substancji. Łączna wydajność wynosi 61 g hydroksymocznika, co stanowi około 80% wydajności teoretycznej w odniesieniu do użytego uretanu o temperaturze topnienia 140—141°.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania hydroksymocznika przez działanie hydroksyloaminy na uretan, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku bezwodnym, działając stałym uretanem na roztwór hydroksyloaminy w absolutnym etanolu, otrzymany przez działanie etanolowego roztworu etanolanu sodu na chlorowodorek hydroksyloaminy, przy czym na 1 mol uretanu wprowadza się 1—1,5 mola hydroksyloaminy, utrzymując temperaturę 15—50°, a otrzymany roztwór odstawia do wykrystalizowania hydroksymocznika.