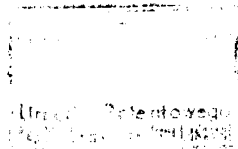


Warszawa, 30 maja 1934 r.

COT 9/78

4

URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 19853.

Kl. 12 ⁹/₈, 32/30.

Baptist Reuter
(Krailling-Planegg, Niemcy).

**Sposób otrzymywania trwałego, gotowego do użycia roztworu 3,3'-dwuamino-4,4'-
dwuoksy - arseno - benzeno.**

Zgłoszono 22 listopada 1932 r.

Udzielono 28 lutego 1934 r.

Dotychczas jeszcze niema w handlu gotowych do użytku trwałych roztworów 3,3'-dwuamino-4,4'-dwuoksy - arseno - benzeno. Dlatego też lekarze muszą zawsze sami przygotowywać roztwory ze znajdujących się w handlu stałych produktów, jak soli sodowej kwasu dwuamino-dwuoksy-arseno - benzeno - metyleno - sulfoksylogowego. Przygotowywanie tych roztworów związane jest z pewnymi niedogodnościami, jak z przygotowaniem trzykrotnie destylowanej wyjałowionej wody oraz z przygotowaniem wyjałowionych naczyń; natomiast, mając gotowy do użytku roztwór, można go bezpośrednio z ampułki wciągać do szprycy i zastrzykiwać.

Otrzymywanie stałych soli kwasów metyleno-sulfinowych dwuamino-dwuoksy-arseno-benzeno jest bardzo niedogodne, kosztowne i wymaga wiele czasu. Prócz tego wymaga dużej aparatury.

Do ich otrzymywania stosowano dotychczas, jako materiał wyjściowy, dwuchlorowodorek dwuamino-dwuoksy-arseno-benzeno, którego otrzymywanie już i tak jest bardzo uciążliwe.

Z patentu niemieckiego Nr 224953 wiadomo, że kwas 3-nitro-4-oksy-benzeno-sulfinowy można zapomocą hydrosiarczyny zredukować na zasadę, 3,3'-dwuamino-4,4'-dwuoksy-arseno-benzen. Zasada, otrzymana według wymienionego patentu, stanowi

produkt surowy, zawierający obok dwuoksy-dwuamino-arseno-benzenu jeszcze i zanieczyszczenia, które w celu otrzymania czystego dwuchlorowodoru należy uprzednio usunąć. W tym celu na produkt surowy działa się najpierw jedną cząsteczką kwasu solnego, przyczem pozostaje szary osad, następnie sączy się i dodaje drugą cząsteczkę kwasu solnego, poczem strąca się dużemi ilościami eteru, a powstały osad sączy się i suszy w próżni. Z roztworu tak otrzymanego dwuchlorowodoru daje się ługiem sodowym wydzielić oczyszczony dwuamino-dwuoksy-arseno-benzen.

Z patentu niemieckiego Nr 245756 znany jest sposób otrzymywania stałych, obojętnie reagujących, rozpuszczalnych w wodzie pochodnych 3,3'-dwuamino-4,4'-dwuoksy-arseno-benzenu, przyczem roztwory formaldehydo-sulfoksylanu dodaje się do kwaśnych roztworów 3,3'-dwuamino-4,4'-dwuoksy-arseno-benzenu; wytrącone kwasy rozpuszcza się w alkaliach i otrzymane roztwory strąca się dużemi ilościami alkoholu i eteru, odsącza powstałe osady i długo suszy w próżni. Tak otrzymane związki zawierają nadmiar formaldehydo-sulfoksylanu i chlorku sodowego.

Według przykładu IV tego patentu jedną cząsteczkę wysuszonego oczyszczonego dwuamino-dwuoksy-arseno-benzenu przeprowadza się na ciepło zapomocą 2,8 cząsteczek formaldehydo-sulfoksylanu całkowicie do roztworu i roztwór traktuje stężonym kwasem solnym; wypada przytem kwas metyleno-sulfinowy, posiadający dwie grupy kwaśne, zawierające siarkę.

Kwas ten suszy się w próżni, rozrabia w wodzie, rozpuszcza w ługu sodowym i strąca roztwór dużemi ilościami alkoholu i eteru, poczem osad suszy się w próżni.

Z takich produktów stałych usiłowano otrzymać związki o dużej trwałości, dodając do roztworu takiego związku ciało z grupy cukrów.

Tak więc wiadomo z patentu szwajcar-

skiego Nr 104209, że 10 g stałego jednometyleno-sulfoksylanu dwuamino-dwuoksy-arseno-benzenu można rozpuścić w 48 cm³ 75% -go roztworu cukru gronowego. Produkt końcowy jest rozpuszczalny w wodzie i można się nim posługiwać do otrzymywania lekarstw. Nie ma się tu jednak do czynienia z roztworem gotowym do użytku, a z całego składu produktu wynika, że idzie tu o gęsty syrop, albo o związek krystaliczny, nieodpowiedni do bezpośredniego zastrzykiwania.

Okazało się, że roztwory, przygotowane z takich suchych stałych sulfoksylanów po zastrzyknięciu pacjentom wywoływały u nich niemiłe wrażenie smaku eteru, dalej że po kilku tygodniach lub miesiącach roztwory te wykazywały czerwone zabarwienie, a nawet że strącały się z nich osady.

Zjawiska te polegały na tem, że stałe sulfoksylany już podczas ich otrzymywania, zwłaszcza podczas działania kwasem solnym, ulegają częściowemu rozkładowi, a dalej na tem, że zawierają częściowo nadmiar formaldehydo-sulfoksylanu.

Na podstawie wielu doświadczeń stwierdzono obecnie, że roztwory takie tem szybciej się zmieniają, im większy nadmiar formaldehydo-sulfoksylanu znajduje się w użytych produktach.

Obecnie znaleziono sposób, zapewniający w możliwie krótkim czasie otrzymywanie zdalnych do użytku, trwałych roztworów 3,3'-dwuamino-4,4'-dwuoksy-arseno-benzenu bez potrzeby uprzedniego wydzielania stałych sulfoksylanów albo ich produktów pośrednich. Według tego sposobu nie stosuje się zupełnie alkoholu metyloвого, etylowego i eteru, przyczem najpóźniej w ciągu 48 godz. daje się otrzymać roztwór gotowy do użytku, podczas gdy otrzymywanie stałych sulfoksylanów wymaga pracy w ciągu całych tygodni. Odpadają tu również aparaty do strącania i suszarki.

Sposób według niniejszego wynalazku polega na tem, że sposobem znanym z pat.

niemieckiego Nr 224953, traktuje się na gorąco kwas 3-nitro-4-oksy-benzeno-arsinowy roztworem hydro-siarczynu, przyczem wydziela się 3,3'-dwuamino-4,4'-dwuoksy-arseno-benzen, który odsącza się bez dostępu powietrza, przemywa wolną od powietrza wodą destylowaną i sączy dopóty, aż daje się wydzielić woda.

Tak otrzymany produkt, zawierający jeszcze 50% wilgoci, zanieczyszczony jest jeszcze dużymi ilościami związków nieorganicznych.

Jeszcze wilgotny produkt zawiesza się natychmiast bez dostępu powietrza w 30—40% -wym wyjałowionym, wolnym od powietrza, roztworze cukru gronowego i do tej zawiesiny dodaje się stężony, wolny od powietrza roztwór formaldehydo-sulfoksyalanu, tak iż na jedną cząsteczkę zasady przypada co najwyżej jedna cząsteczka formaldehydo-sulfoksyalanu (zaleca się nawet stosować nieco mniej, niż jedną cząsteczkę).

Mieszając, ogrzewa się mieszaninę na łaźni wodnej, w ciągu 1 — 1½ godz., stopniowo aż do 65 — 70°C. Rozpuszcza się przytem bardzo duża część pierwotnie żółtego osadu i pozostaje szary osad nierozpuszczony. Wtedy produkt reakcji pozostawia się do ostygnięcia, w ciągu kilku godzin, poczem odsącza się surową zasadę od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń. Można postępować w ten sposób, że albo bezpośrednio doprowadza się roztwór do odpowiedniego stężenia, albo też najpierw przygotowuje się roztwór stężony, przyczem rozpuszczenie następuje szybciej, a następnie do przesączu dodaje się odpowiednią ilość wyjałowionego, wolnego od powietrza, roztworu cukru gronowego.

Następnie bez dostępu powietrza wprowadza się roztwór do ampułek. Tak otrzymane roztwory zawierają sól jednosodową kwasu dwu-amino-dwuoksy-arseno-benzeno-jednometyleno-sulfinoowego, są żółto zabarwione, przezroczyste jak szkło, po

10-cio miesięcznem staniu nie wytwarzają osadów i zachowują swą żółtą barwę.

Nowość stanowi tutaj bezpośrednie działanie formaldehydo-sulfoksyalanem na zawiesinę surowego dwuamino-dwuoksy-arseno-benzenu w cukrze gronowym. Ta zasada opisana w patencie niemieckim Nr 224953 różni się od oczyszczonej zasady wspomnianej w przykładzie IV patentu niemieckiego Nr 245756 tem, że się nie całkowicie rozpuszcza w roztworze formaldehydo-sulfoksyalanu. Dalej surową zasadę używa się w postaci wigotnej po odessaniu, podczas gdy oczyszczona zasada według przykładu IV patentu niemieckiego Nr 245756 używana jest w stanie wysuszonym.

Nie można było przewidzieć, że zanieczyszczenia, znajdujące się w surowym dwuamino-dwuoksy-arseno-benzenu dadzą się od zasady tej tak oddzielić, ażeby potem nie tworzyły się osady.

Użycie surowej zasady do bezpośredniego przeprowadzenia w sulfoksyalan dwuamino-dwuoksy-arseno-benzenu daje szczególne korzyści, ponieważ unika się w ten sposób otrzymywania stałych sulfoksyalanów oraz ich produktów pośrednich, a tem samem zaoszczędza znacznych kosztów na aparaty, rozpuszczalniki i t. d., a także, ponieważ przy niezwykle skróconem postępowaniu unika się możliwości utlenienia, a tem samem zwiększenia własności trujących produktu ostatecznego.

Podczas badania własności trujących otrzymanego według wynalazku trwałego i gotowego do użytku roztworu, okazało się, że jest on o wiele mniej trujący od roztworów, otrzymanych ze stałych handlowych sulfoksyalanów dwuamino-dwuoksy-arseno-benzenu, jeśli oba roztwory nastawić na tę samą zawartość arsenu.

Podczas gdy przy badaniach roztworu stałej handlowej soli sodowej kwasu dwuamino-dwuoksy-arseno-benzeno - metyleno-sulfoksyłowego w stężeniu 1 : 135, przeprowadzonych na myszach, tylko połowa

zwierząt pozostała zdrowa, reszta zaś zachorowała lub padła, to przy użyciu roztworu, otrzymanego według wynalazku, o takiej samej zawartości arsenu, nawet przy stężeniu 1 : 120 wszystkie myszy pozostały zdrowe.

Własności trujące roztworu tego nawet po długim jego przechowaniu nie zwiększają się.

Przykład. 6 g kwasu 4-oksy-3-nitro-benzeno-1-arsinowego redukuje się hydrosiarczynem bez dodatku chlorku magnezu, w znany sposób, na surową zasadę. Po skończonej redukcji zasadę tę oddziela się od ługu macierzystego bez dostępu powietrza i dobrze płóćce wolną od powietrza wodą destylowaną. Następnie, przepuszczając azot, sący się dopóty, aż przestanie przechodzić ciecz. Jeszcze wilgotną surową zasadę, której ciężar wynosi 6,5 do 7 g, miesza się na rzadką jednorodną papkę z 20 cm³ 30 — 40% -wego roztworu cukru gronowego, następnie do tej zawiesiny dodaje się 3,0 cm³ wolnego od powietrza 48% -go (na objętość) roztworu technicznego formaldehydo-sulfoksylanu i mieszanie tę, mieszając, ogrzewa się, w celu rozpuszczenia, na kąpieli parowej, aż do 65—70°C, aż tylko szary osad pozostanie nierozpuszczony. Po ostudzeniu w przybliżeniu do 20°C przesącz dopełnia się do 100 cm³ 30% -wym wyjałowionym, wolnym od powietrza roztworem cukru gronowego, przepuszcza azot w ciągu ¼ godz., następnie pozostawia się w temperaturze pokojowej przez 24 godz., poczem odsąca ciecz i bez dostępu powietrza napełnia się nią ampułki. Przy wszystkich zabiegach należy wyłączyć dostęp powietrza. Otrzymany przezroczysty żółty roztwór reaguje bardzo słabo kwaśno wobec lakmusu. Po 11 miesiącach jest on jeszcze przezroczysty i żółto zabarwiony. 10 cm³ tego roztworu odpow-

wiada 0,4 g dwuchlorowodoru-dwuamino-dwuoksy-arseno-benzenu albo 0,6 g handlowej stałej soli sodowej kwasu dwuamino - dwuoksy - arseno - benzeno - metyleno-sulfoksylowego.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób otrzymywania trwałego, gotowego do użycia roztworu 3,3'-dwuamino-4,4'-dwuoksyarsenobenzenu, znamieny tem, że otrzymany w zwykły sposób, przez redukcję kwasu 3-nitro-4-oksybenzeno-1-arsinowego, surowy dwuamino-dwuoksyarsenobenzen wilgotny, po odessaniu, bezpośrednio bez dalszego oczyszczania, z wyłączeniem dostępu powietrza, zadaje się wyjałowionym, wolnym od powietrza, roztworem cukru gronowego, następnie dodaje do zawiesiny tej stężony roztwór formaldehydo-sulfoksylanu, w ilości odpowiadającej co najwyżej 1 cząsteczce na 1 cząsteczkę zasady, i ogrzewa mieszaninę stopniowo do temperatury 65 — 70°C w ciągu 1 — 1½ godziny, poczem, po dłuższym odstaniu, roztwór ochłodzony do temperatury około 20°C nastawia się na żadaną objętość stężonym około 30 — 40% -wym roztworem cukru gronowego, wówczas przepuszcza azot, a po dłuższym odstaniu roztwór odsąca się od nierozpuszczonych składników i wreszcie przezroczysty przesącz umieszcza w ampułkach.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tem, że najpierw wytwarza się stężony roztwór, przesącza go i dopiero wtedy doprowadza przezroczysty przesącz do żadanego stężenia zapomocą wyjałowionego roztworu cukru gronowego.

Baptist Reuter.
Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.