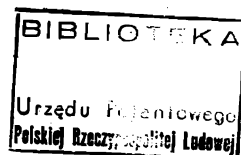




C07d 57/48



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44172

Kl. 12 p, 7/10

Instytut Farmaceutyczny*)

Warszawa, Polska

Sposób wytwarzania 8-chloroteofiliny

Patent trwa od dnia 14 listopada 1959 r.

Wprowadzenie chloru w położenie 8 do cząstki teofiliny zwiększa jej własności terapeutyczne, a jednocześnie ułatwia tworzenie trwałych związków z aminami antyhistaminowymi o dużym znaczeniu leczniczym.

Znane są sposoby otrzymywania 8-chloroteofiliny przez chlorowanie kofeiny w obecności jodu w zawiesinie w nitrobenzenie z czterochlorkiem węgla lub chlorowanie kofeiny w warunkach, w których otrzymuje się 8,7-dwuchlorokofeinę i otrzymywanie z tego produktu 8-chloroteofiliny przez hydrolizę. Te sposoby są zbyt kosztowne, gdyż wychodzą z drogiego surowca jakim jest kofeina. Również znane jest bezpośrednie chlorowanie teofiliny w sposób następujący. Bezwodną teofilinę zawiesza się w bezwodnym nitrobenzeniu, resztki wody usuwa się przez oddestylowanie części nitrobenzenu, wykorzystując powstawanie azeotropu, a następnie w temperaturze 78–80°C podczas mie-

szania wprowadza się w ciągu 1/4 godziny obliczoną ilość chloru z nadmiarem 1/10 mola. Ilość chloru mierzy się przyrostem ciężaru naczynia reakcyjnego. Następnie nadmiar chloru usuwa się dwuizobutylenem, a nitrobenzen przez destylację z parą wodną. Sposób ten nie może być uważany za sposób technologiczny nadający się do produkcji 8-chloroteofiliny. Przede wszystkim wskaźnik końca reakcji polegający na kontroli przyrostu ciężaru jest mało dokładny wobec powstawania także innych chloropochodnych i wobec rozpuszczania się chloru w mieszaninie reakcyjnej. Również stosowanie nitrobenzenu nie jest korzystne gdyż produkt reakcji jest rozpuszczalny w tym rozpuszczalniku, wobec czego należy usuwać rozpuszczalnik przez destylację z parą wodną, co – jak się przekonano – powoduje znaczne straty przez pienienie i przerzucanie. Również sposób usuwania nadmiaru chloru pozostałego w masie reakcyjnej po ukończeniu reakcji za pomocą 2-izobutyleny nie nadaje się dla celów przemysłowych, gdyż odczynnik ten jest zbyt drogi.

*) Właściciel patentu oświadczył, iż współtwórcami wynalazku są mgr Kazimierz Karcz, mgr Donata Dąbrowska i Wanda Wojtkiewicz.

Wynalazek polega na następującym doborze czynników, które zastosowane łącznie pozwalają na osiągnięcie wysokiej wydajności i czystości produktu. Przede wszystkim ważny jest dobór środowiska reakcji. Stwierdzono, że do tego celu nadaje się znakomicie chlorobenzen z przyczyn następujących: teofilina jest w chlorobenzenie rozpuszczalna na tyle, że zawieszina jej w chlorobenzeniu reaguje szybko z doprowadzanym chlorem rozpuszczającym się doskonale w chlorobenzenie. Określona szybkość reakcji chlorowania teofiliny w chlorobenzenie oraz utrzymywanie w procesie produkcyjnym niższej temperatury sprzyja dobrej wydajności i czystości gotowego produktu. Jednakże zalety chlorobenzenu, o którym mowa, występują pod warunkiem idealnej bezwodności. Przy chlorobenzenie osiągnięcie bezwodności jest łatwiejsze niż w przypadku wielu innych rozpuszczalników organicznych, tym nie mniej korzystny jest dodatek chlorku tionylu jako znanego środka do pochłaniania śladów wilgoci. Ponadto okazało się bardzo ważne nasycanie chlorobenzenu suchym chlorowodorem, a mianowicie poszukiwano środka kierującego chlor w pozycję 8 teofiliny i właśnie chlorowódor okazał się skuteczny. Dalsza zaleta chlorobenzenu polega na tym, że produkt reakcji jest w nim na zimno praktycznie nie rozpuszczalny, wobec tego usuwanie produktu reakcji jest bardzo proste, gdyż wystarcza oziębienie mieszaniny, aby produkt wytrącił w postaci osadu. Czynnikiem nie mniej ważnym jest stosowanie właściwego kryterium do oznaczania końca reakcji znacznie lepszego niż kontrola wagowa. Okazało się szczególnie użyteczne pobieranie próbek z masy reakcyjnej i badanie temperatury topnienia substancji wydzielonej z chlorobenzenu. Również zastosowano prostszy i tańszy sposób usuwania chloru, który aczkolwiek sam przez się nie jest nowością, nie był stosowany przy danej reakcji. Polega on na przedmuchiwanie powietrzem cieczy reakcyjnej po ukończeniu reakcji.

Sposób według wynalazku polega na przyrządzaniu zawiesziny teofiliny w bezwodnym chlorobenzenie nasyconym gazowym chlorowodorem. W celu zapewnienia bezwodności, korzystny jest niewielki dodatek chlorku tionylu. Zawieszinę poddaje się chlorowaniu przy temperaturze utrzymywanej w granicach 70–74°C. Chlorowanie trwa od 3–4 godzin. Przed spodziewanym końcem reakcji pobiera się we właściwych odstępach czasu próbki, z których wy-

dziela się produkt i oznacza jego temperaturę topnienia. Chlorowanie przerywa się gdy temperatura topnienia wynosi 289–293°C. Mieszaninę reakcyjną ochładza się i usuwa się z niej nadmiar chloru przez przedmuchiwanie powietrzem. Wydzielony osad jest głównie produktem reakcji. Przez przemycie go alkoholem i gorącą wodą, usuwa się z niego główne zanieczyszczenie, którym jest niewielka ilość nieprzereagowanej teofiliny. Pozostałość po przemyciu stanowi surowa 8-chloroteofilina dość czysta, którą można łatwo oczyścić dalej przez przeprowadzenie w sól sodową i wytrącenie kwasem siarkowym.

Przykład: Do kolby szklanej o pojemności 6 l wlewa się 4,218 kg czyli 3,813 l chlorobenzenu osuszonego i nasyconego gazowym chlorowodorem z dodatkiem około 60 g chlorku tionylu. Następnie wysypuje 0,489 kg bezwodnej teofiliny, uruchamia mieszadło i podgrzewa do temperatury 72–74°C na łaźni wodnej. Utrzymując temperaturę możliwie w wyżej wymienionych granicach, wprowadza się osuszony chlor z szybkością około 1/2 l/min. Po upływie 3 1/2 godzin pobiera się pierwszą próbkę, a następnie pobiera się co kilka minut. Mniej więcej po upływie 4 godzin, próbka zawiera osad topiący się w temperaturze 291°C. Wówczas reakcję przerywa się, kolbę oziębia do temperatury pokojowej i w ciągu 3 godzin przepuszcza przez masę reakcyjną powietrze w celu dokładnego usunięcia rozpuszczonego chloru. Wydzielony osad odsacza się i przemycia dwukrotnie metanolem w ilości po około 160 g, a następnie dokładnie przemycia, mieszając z gorącą wodą w ilości około 5 litrów. Otrzymuje się w ten sposób 547 g surowej 8-chloroteofiliny, co stanowi około 80% wydajności teoretycznej. Produkt oczyszcza się przez przeprowadzenie w sól sodową i wytrącenie kwasem siarkowym, przy czym strata produktu jest minimalna.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 8-chloroteofiliny przez bezpośrednie chlorowanie chlorem gazowym w środowisku reakcji stanowiącym bezwodny rozpuszczalnik organiczny, znamienny tym, że bezwodną teofilinę zawieszają w bezwodnym chlorobenzenie nasyconym chlorowodorem korzystnie z dodatkiem chlorku tionylu i wprowadza chlor w temperaturze około 70–74°C dotąd, aż próbka mieszaniny reakcyjnej zawie-

rać będzie produkt topiący się w temperaturze 289—293°C, reakcję przerywa się i po usunięciu wolnego chloru oziębia się w mieszaninę reakcyjną, po czym oddziela surowy produkt w postaci osadu.

Instytut Farmaceutyczny

Zastępca: mgr inż. Witold Hennel
rzecznik patentowy