

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

51903

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 09.III.1964 (P 103 952)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 5.X.1966

Kl. 12 o, 23/01

MKP C 07 c

143/38

UKD

Twórca wynalazku: mgr inż. Jerzy Łuszczewski

Właściciel patentu: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Przedsiębiorstwo Państwowe, Pabianice (Polska)

Sposób otrzymywania czystego, rozpuszczalnego w wodzie produktu kondensacji kwasu m-krezolosulfonowego z aldehydem mrówkowym, mającego właściwości lecznicze

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania czystego, rozpuszczalnego w wodzie produktu kondensacji kwasu m-krezolosulfonowego z aldehydem mrówkowym, nadającego się bezpośrednio do stosowania w lecznictwie.

Produkty kondensacji kwasu m-krezolosulfonowego z aldehydem mrówkowym, mające postać rozpuszczalnych w wodzie, krystalicznych substancji, znalazły zastosowanie w lecznictwie jako środki garbujące i ściągające. Jednym z warunków stosowania tych substancji w lecznictwie jest to, aby nie zawierały one nawet śladów wolnego kwasu siarkowego, z reguły obecnego w kwasie m-krezolosulfonowym jako pozostałość po sulfonowaniu m-krezolu. Z tego też względu znane sposoby otrzymywania produktów kondensacji kwasu m-krezolosulfonowego z aldehydem mrówkowym (francuski opis patentowy nr 862670 i opis patentowy Stanów Zjedn. Am. nr 2326578) polegają na tym, że do kondensacji z aldehydem mrówkowym stosuje się kwas m-krezolosulfonowy oczyszczony od pozostałości wolnego kwasu siarkowego.

Oczyszczanie to polega na traktowaniu roztworu kwasu m-krezolosulfonowego solą barową i odsączeniu strąconego siarczanu barowego. Metoda ta nie daje jednak dobrych wyników, gdyż dla całkowitego usunięcia wolnego kwasu siarkowego trzeba zastosować pewien nadmiar soli barowej, co w danym przypadku powodowałoby wprowadzanie do roztworu, a więc i do leku, jonów barowych, niedopuszczalnych ze względów terapeutycznych.

Dalszą wadę tego sposobu stanowi to, że przewidyje on prowadzenie reakcji kondensacji przy pro-

2

porcji substratów 3 mole kwasu m-krezolosulfonowego na 1 mol aldehydu mrówkowego. Przy zachowaniu tej proporcji produkt zawiera dużą ilość nie przereagowanego kwasu m-krezolosulfonowego i z tego względu jest mało przydatny w lecznictwie.

5

10

15

20

W celu uniknięcia tych niedogodności proponowano (austriacki opis patentowy nr 200573, niemiecki opis patentowy nr 1031799 i opis patentowy St. Zjedn. AAm. nr 2953597) usuwanie wolnego kwasu siarkowego przeprowadzać dopiero po wykonaniu kondensacji kwasu m-krezolosulfonowego z aldehydem mrówkowym. W tym celu przez wyśalanie stężonym kwasem solnym wydziela się produkt kondensacji w postaci krystalicznej i przemywa go kwasem solnym i chlorowanym węglowodorem alifatycznym, a następnie chlorowodór i ślady chlorowanego węglowodoru usuwa się przez suszenie kryształów produktu w strumieniu powietrza.

25

30

Sposób ten jest kłopotliwy, wydajność procesu niewielka, a na skutek przepuszczania powietrza na powierzchni kryształów tworzą się związki o większym ciężarze cząsteczkowym, trudniej rozpuszczalne w wodzie. Poza tym stosowanie zalecanego w tych sposobach stosunku molowego substratów 1:1 powoduje, że podczas kondensacji kwasu m-krezolosulfonowego z aldehydem mrówkowym następuje odszczepianie się od cząsteczki polikondensatu grup sulfonowych, wskutek czego produkt ma grupy sulfonowe tylko przy co drugim pierścieniu benzenowym. Stanowi to cechę ujem-

na, gdyż produkty kondensacji o mniejszej liczbie grup sulfonowych są trudniej rozpuszczalne w wodzie i tworzą mniej trwałe roztwory wodne. I tak stosując omawiany stosunek substratów 1:1 otrzymuje się produkt, tworzący po rozpuszczeniu w wodzie roztwór, którego lepkość, mierzona w temperaturze 20°C wynosi 5,8 cp przy stężeniu 25,86% wagowych i 348,5 cp przy stężeniu 43,1% wagowych.

Stwierdzono, że można usunąć wszystkie wady znanych sposobów wytwarzania rozpuszczalnych w wodzie produktów kondensacji kwasu m-krezolosulfonowego z aldehydem mrówkowym i otrzymywać produkt kondensacji w postaci wodnego roztworu, zawierającego tylko ślady nie przereagowanego kwasu m-krezolosulfonowego, całkowicie pozbawionego wolnego kwasu siarkowego i nadającego się bezpośrednio do celów leczniczych.

W tym celu wodny roztwór kwasu m-krezolosulfonowego, stosowany do kondensacji, oczyszcza się od pozostałości kwasu siarkowego przez traktowanie go węglanem barowym lub wodorotlenkiem barowym w niewielkim nadmiarze, odsącza wytrącony siarczan barowy i następnie przy użyciu kolumny jonitowej usuwa z roztworu całkowicie jony barowe. Kondensację tak oczyszczonego kwasu m-krezolosulfonowego z aldehydem mrówkowym prowadzi się w wodnym roztworze, regulując stosunek ilości aldehydu mrówkowego do ilości kwasu m-krezolosulfonowego na podstawie pomiarów absorpcji światła przez wodny roztwór, sporządzony z próbki masy reakcyjnej.

Stwierdzono bowiem, że wartość absorpcji światła przez 1%-owy roztwór wodny o grubości warstwy 1 cm przy długości fali 283 m μ i stosunek absorpcji światła przy długości fali 229 m μ do wartości absorpcji przy długości fali 215 m μ zmienia się w zależności od stopnia polimeryzacji. Dozując ilość aldehydu mrówkowego do roztworu kwasu m-krezolosulfonowego w oparciu o pomiary absorpcji za pomocą spektrofotometru aż do uzyskania założonych wartości, można uzyskać produkt o żądanym, ściśle określonym stopniu polimeryzacji, a więc i o jednakowych właściwościach.

Najlepsze wyniki osiąga się, gdy wartość absorpcji dla roztworu o stężeniu 1% składnika oznaczanego w stosunku wagowym i przy grubości warstwy 1 cm, przy długości fali świetlnej 283 m μ wynosi 68—84, a zwłaszcza 76 i stosunek wartości absorpcji przy długości fali 229 m μ do wartości absorpcji przy długości fali 215 m μ wynosi 1,40—0,62, a zwłaszcza 0,80. Stwierdzono także, że najkorzystniej jest, gdy stosunek molowy substratów zawiera się w granicach 3:1,125 — 3:1,850, gdyż przy zachowaniu tego stosunku unika się szkodliwego odszczepiania się grup sulfonowych od pierścieni benzenowych.

Produkt otrzymany sposobem według wynalazku ma właściwości terapeutyczne lepsze od odpowiednich właściwości produktów, otrzymywanych znanymi sposobami i daje roztwory wodne o mniejszej lepkości. Na przykład 36%-owy roztwór wodny ma w temperaturze 20°C lepkość wynoszącą 3,5 cp.

Przykład. 700 g m-krezolu ogrzewa się z 645 g kwasu siarkowego w ciągu około 4 godzin

w temperaturze 100°C. Produkt reakcji oziębia się do temperatury pokojowej i rozcieńcza 13 litrami wody. Do roztworu dodaje się porcjami taką ilość węglanu barowego, aby próbka roztworu po przesączeniu mętniała od kropli kwasu siarkowego. Osad siarczanu barowego odsącza się wraz z węglem aktywnym, dodanym dla ułatwienia sączenia. Klarowny przesącz pozbawia się zawartych w nim jonów barowych, przepuszczając go przez kolumnę wypełnioną mocnokwasowym kationitem.

Roztwór zawierający czysty kwas m-krezolosulfonowy zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze poniżej 70°C, do objętości 2 litrów. Do zateżonego roztworu, zawierającego 970 g kwasu m-krezolosulfonowego, dodaje się 157 g 37%-owego roztworu wodnego aldehydu mrówkowego i pozostawia w spokoju na przeciąg 2 dni.

Następnie z próbki masy poreakcyjnej sporządza się roztwór wodny, zawierający 0,003% oznaczanego składnika w stosunku wagowym i za pomocą spektrofotometru oznacza wartość absorpcji światła przy długości fali 283 m μ , 229 m μ i 215 m μ . W oparciu o uzyskane wyniki oblicza się wartość absorpcji światła dla 1%-owego roztworu wodnego o grubości warstwy 1 cm przy długości fali 283 m μ i stosunek wartości absorpcji przy długości fali 229 m μ do wartości absorpcji przy długości fali 215 m μ .

Ponieważ wyniki te odbiegają nieco od wartości założonych, przeto do masy reakcyjnej dodaje się 5 g 37%-owego roztworu wodnego aldehydu mrówkowego i po 2 dniach powtórnie dokonuje pomiaru absorpcji, osiągając założoną wartość 76 przy długości fali 283 m μ oraz stosunek wartości absorpcji przy długościach fali 229 m μ i 215 m μ wynoszący 0,80. Otrzymany roztwór zawiera w stosunku wagowym 46% produktu kondensacji, co stanowi 80% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania czystego, rozpuszczalnego w wodzie produktu kondensacji wstępnie oczyszczonego kwasu m-krezolosulfonowego z aldehydem mrówkowym, posiadającego właściwości lecznicze, **znamienny tym**, że wodny roztwór kwasu m-krezolosulfonowego po uwolnieniu od pozostałości wolnego kwasu siarkowego przez traktowanie węglanem barowym lub wodorotlenkiem barowym w niewielkim nadmiarze, odsączeniu wytrąconego siarczanu barowego i usunięciu z roztworu na kolumnie jonitowej jonów barowych, poddaje się kondensacji z aldehydem mrówkowym, użytym w takiej ilości, żeby wartość absorpcji światła dla roztworu o stężeniu 1% składnika oznaczanego w stosunku wagowym i przy grubości warstwy 1 cm, przy długości fali świetlnej 283 m μ osiągnęła założoną wartość w granicach 68 — 84, a zwłaszcza 76 oraz żeby stosunek wartości absorpcji przy długości fali 229 m μ do wartości absorpcji przy długości fali 215 m μ osiągnął założoną wielkość w granicach 1,40 — 0,62, zwłaszcza 0,80, co osiąga się korzystnie gdy stosunek molowy zawartości kwasu m-krezolosulfonowego do zawartości aldehydu mrówkowego w masie reagującej wynosi 3:1,125—3:1,850.