

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

82275

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 43/32

Zgłoszono: 22.02.1972 (P. 153613)

Pierwszeństwo: 22.02.1971 dla zastrz. 1—10
27.08.1971 dla zastrz. 11—19
Wielka
Brytania

Int.Cl.² C07D 489/00

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1976

Twórcy wynalazku: Edward Leon Grew, David Jackson Powles, Alestair Agnew Robertson

Uprawniony z patentu: Macfarlan Smith Limited, Edynburg (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania oczyszczonej 1-dwuwodorokodeiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-dwuwodorokodeiny na drodze katalitycznego uwodorniania 1-dwuwodorokodeinonu.

1-dwuwodorokodeina jest ważnym środkiem przeciwbólowym. Zazwyczaj wytwarza się ją przez katalityczne uwodornianie kodeiny, która jest alkaloidem otrzymywanym z maku lekarskiego. Wytwarza się ją też przez katalityczne uwodornienie 1-dwuwodorokodeinonu, który z kolei otrzymuje się z tebainy.

W polskim zgłoszeniu patentowym P-151 754 (polski opis patentowy nr 82 275) opisano sposób konwersji tebainy w dwuwodorotebainę, którą można hydrolizować do 1-dwuwodorokodeinonu. Tebaina jest alkaloidem otrzymywanym z maku lekarskiego, ma ona jednak znacznie mniejsze znaczenie handlowe i tym samym jest z ekonomicznego punktu widzenia bardziej atrakcyjna w zastosowaniu do wytwarzania 1-dwuwodorokodeiny.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-dwuwodorokodeiny z 1-dwuwodorokodeinonu, co czyni go atrakcyjnym ekonomicznie, gdyż jako substancję wyjściową do syntezy stosuje się raczej tebainę zamiast kodeiny, a zwłaszcza etap katalitycznego uwodorniania we wspomnianym sposobie, a także nowo odkryty sposób oczyszczania 1-dwuwodorokodeiny przez redukcję zawartego w niej 1-dwuwodorotebainonu i/lub 1-dwuwodorotebainolu, który można połączyć z syntezą 1-dwuwodorokodeiny.

2

Stwierdzono, że 1-dwuwodorokodeinon poddany uwodornieniu w ciekłym środowisku przy użyciu jako katalizatora metalicznej platyny osadzonej na nośniku, lub tlenku platynowego łatwo przechodzi w 1-dwuwodorokodeinę, która zanieczyszczona jest drobnymi ilościami 1-dwuwodorotebainonu i 1-dwuwodorotebainolu. Stwierdzono, że zanieczyszczenia te podobnie jak morfina i fenole reagują pozytywnie w próbach na obecność morfiny w winianie 1-dwuwodorokodeiny prowadzonych według 1968 British Pharmacopoeia (1969 — dodatek) i innych opisów, pomimo nieobecności morfiny w zanieczyszczeniach.

W wyniku tego winian dwuwodorokodeiny wytworzony przez katalityczne uwodornienie 1-dwuwodorokodeinonu może nie odpowiadać opisowi farmakopei brytyjskiej i innych. Stwierdzono, że zanieczyszczenia takie usuwa się albo przez ekstrakcję alkalią, albo w procesie wymiany jonowej i że produkt otrzymany po takiej obróbce odpowiada opisom farmakopei.

Stwierdzono także, że szybkość uwodorniania 1-dwuwodorokodeinonu w środowisku ciekłym przy użyciu jako katalizatora tlenku platyny lub metalicznej platyny osadzonej na nośniku znacznie wzrasta po dodaniu niewielkiej ilości zasady. Ponadto za pomocą chromatografii gazowo-cieczowej wykazano, że skład mieszaniny reakcyjnej jest wówczas podobny do składu mieszaniny otrzymanej przez katalityczne uwodornienie pod nieobec-

ność zasady. Zwłaszcza niezmiennie pozostają ilości powstałych zanieczyszczeń, takich jak 1-dwuwodorokodeina, 1-dwuwodorotebainol i 1-dwuwodorotebainon.

Sposób wytwarzania oczyszczonej 1-dwuwodorokodeiny, będący przedmiotem wynalazku, obejmuje katalityczne uwodornianie 1-dwuwodorokodeinu w środowisku ciekłym przy użyciu jako katalizatora tlenu platyny lub metalicznej platyny osadzonej na nośniku, w celu otrzymania roztworu surowej 1-dwuwodorokodeiny, usuwanie z roztworu katalizatora i obróbkę roztworu w celu odzyskania 1-dwuwodorokodeiny o zmniejszonej zawartości 1-dwuwodorotebainonu i/lub 1-dwuwodorotebainolu.

Sposób według wynalazku obejmuje również wytwarzanie 1-dwuwodorokodeiny przez katalityczne uwodornienie 1-dwuwodorokodeinu w środowisku ciekłym w obecności zasady, przy użyciu jako katalizatora tlenu platyny lub platyny metalicznej osadzonej na nośniku z następnym oddzieleniem zasady od 1-dwuwodorokodeiny.

Ponadto, wynalazek obejmuje również oczyszczanie 1-dwuwodorokodeiny, zawierającej jako zanieczyszczenia 1-dwuwodorotebainon i/lub 1-dwuwodorotebainol, polegający na obróbce zanieczyszczonej 1-dwuwodorokodeiny w celu usunięcia wspomnianych zanieczyszczeń, albo przez ekstrakcję wodnym roztworem alkaliów, albo przez przepuszczenie roztworu przez żywicę jonowymienną typu czwartorzędowego związku amoniowego w postaci wodorotlenku, co powoduje zmniejszenie zawartości zanieczyszczeń.

Pod określeniem „ciekłe środowisko” rozumie się ciecz, w której 1-dwuwodorokodeinon ma znaczną rozpuszczalność. Typowymi są tu niższe alkanole, zawierające 1—5 atomów węgla w cząsteczce, a zwłaszcza alkohol etylowy, szczególnie w postaci dostępnego w handlu przemysłowego spirytusu skazonego metanolem. W tym ostatnim przypadku wygodnie jest stosować zawieszinę 1-dwuwodorokodeinu w rozpuszczalniku, w którym alkaloid rozpuszcza się w miarę postępu uwodorniania.

Katalityczne uwodornianie prowadzi się w temperaturze pokojowej lub podwyższonej i pod ciśnieniem wodoru równym ciśnieniu atmosferycznemu lub wyższym.

W sposobie według wynalazku prowadzonym w obecności zasady stwierdzono, że korzystnie stosuje się jako zasadę wodorotlenek metalu alkalicznego, lub alkohol metalu alkalicznego, lub czwartorzędowy wodorotlenek amoniowy, na przykład wodorotlenek sodu, etanolan sodu, lub wodorotlenek czterometyloamoniowy.

Nie ma określonej górnej granicy ilości stosowanej zasady, jednak zazwyczaj najlepsze wyniki osiąga się przy ilościach w granicach 0,1—4% mowych w przeliczeniu na ciężar 1-dwuwodorokodeinu. Dokładny stosunek ilości zasady do ilości dwuwodorokodeinu zależy od ilości i rodzaju używanego katalizatora. Optymalne ilości określa się na podstawie wstępnych prób.

Stwierdzono też że moment, w którym do mieszaniny reakcyjnej należy wprowadzić zasadę zależy w pewnym stopniu od użytego katalizatora. I tak, w przypadku gdy katalizator stanowi tlenek

platyny, pożądane jest opóźnić dodawanie zasady dopóki katalizator nie zostanie całkowicie zredukowany do metalu i nie rozpocznie się uwodornianie. Jednak w przypadku użycia jako katalizatora metalicznej platyny osadzonej na nośniku, zasadę dodaje się w początkowym stadium reakcji.

Przy zastosowaniu określonej ilości zasady można osiągnąć skrócenie do 75% czasu potrzebnego do całkowitego uwodornienia 1-dwuwodorokodeinu w porównaniu z uwodornianiem z tą samą ilością katalizatora ale pod nieobecność zasady. Odpowiednio, można zmniejszyć do 90% ilość katalizatora potrzebnego do całkowitego uwodornienia w określonym czasie w porównaniu do ilości katalizatora potrzebnej pod nieobecność zasady. Korzyści ekonomiczne, wynikające z takiego skrócenia czasu lub zmniejszenia ilości katalizatora oczywiście są bardzo pożądane.

Po uwodornieniu 1-dwuwodorokodeinu, z mieszaniny reakcyjnej należy usunąć różne zanieczyszczenia. Najpierw usuwa się katalizator najkorzystniej przez filtrację, a następnie przez ekstrakcję alkaliami lub metodą wymiany jonowej usuwa się zanieczyszczenia fenolowe.

Sposób oczyszczania metodą ekstrakcji z alkaliami polega na wydzieleniu z roztworu znanymi metodami 1-dwuwodorokodeiny na przykład przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem i rozpuszczeniu jej w rozpuszczalniku nie mieszającym się z wodą np. w ciekłym węglowodorze aromatycznym, takim jak benzen. Następnie roztwór ekstrahuje się co najmniej jednokrotnie wodnym roztworem alkaliów, korzystnie wodnym roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego, takiego jak wodorotlenek sodu, po czym usuwa się rozpuszczalnik organiczny, np. przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Jeśli należy odzyskać oczyszczoną 1-dwuwodorokodeinę w postaci soli, dodaje się rozpuszczalnik mieszający się z wodą, taki jak alkohol etylowy lub aceton oraz kwas, np. kwas winowy.

Sposób oczyszczania przy zastosowaniu żywicy jonowymiennej wymaga najpierw usunięcia z roztworu zasady, jeśli była ona obecna w procesie uwodorniania. Nie usunięta zasada może zakłócić mechanizm adsorpcji kolumny anionowymiennej, a ponadto może przejść przez kolumnę w niezmienną postaci i skomplikować późniejsze wydzielenie 1-dwuwodorokodeiny w postaci soli.

Zasadę można usunąć z uwodornionego roztworu przed obróbką żywicą anionowymienną przez odparowanie roztworu do sucha, korzystnie pod zmniejszonym ciśnieniem, dodanie wody do rozpuszczenia zasady i następnie przez ekstrakcję powstałej mieszaniny wodnej nie mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem, takim jak benzen. Fazę organiczną oddziela się i odparowuje do utworzenia suchej pozostałości dwuwodorokodeiny, którą rozpuszcza się w alkoholu, otrzymując roztwór nadający się do obróbki na kolumnie anionowymiennej.

Najkorzystniejszy sposób usuwania zasady z uwodornionego roztworu polega jednak na jego obróbce na żywicy kationowymiennej w postaci zawierającej jony wodorowe. Ponieważ dwuwodoro-

kodeina jest słabszą zasadą niż zasada używana do przyspieszenia reakcji uwodorniania, przez dokładne dobranie ilości stosowanej żywicy w kolumnie jonowymiennej tak, że adsorbuje ona wszystkie obecne w roztworze jony metali alkalicznych lub czwartorzędowe jony amoniowe, można osiągnąć całkowite przejście dwuwodorokodeiny przez kolumnę. Roztwór, otrzymany po przejściu przez kolumnę kationowymienną, jest wolny od zasad.

Zanieczyszczenia fenolowe usuwa się za pomocą żywicy jonowymiennej, przepuszczając wolny od zasady roztwór przez kolumnę utworzoną z żywicy anionowymiennej typu czwartorzędowego związku amoniowego w postaci wodorotlenku. Po jednokrotnym przejściu przez kolumnę uzyskuje się zadowalającą czystość produktu, jednak w miarę potrzeby można kierować roztwór na kolumnę kilkakrotnie. Oczyszczoną l-dwuwodorokodeinę odzyskuje się z roztworu, lub znanymi sposobami przeprowadza w postać soli.

W swej korzystnej postaci wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania dwuwodorokodeiny w wielostopniowym procesie, obejmującym etap uwodorniania dwuwodorokodeinonu przy użyciu jako katalizatora tlenu platyny lub platyny metalicznej osadzonej na nośniku i w obecności zasady działającej jako promotor katalizatora, etap usuwania z mieszaniny reakcyjnej katalizatora, etap przepuszczania produktu reakcji przez żywicę kationowymienną w postaci zawierającej jony wodorowe w celu usunięcia zasady, etap przepuszczania odcieku przez żywicę anionowymienną w postaci wodorotlenku i etap odzyskania oczyszczonej dwuwodorokodeiny z roztworu odciekowego.

l-dwuwodorokodeinę otrzymaną sposobem według wynalazku przeprowadza się w winian l-dwuwodorokodeiny, odpowiadający opisowi w 1968 British Pharmacopoeia (1969 r. — dodatek), zwłaszcza pod względem wartości próby morfinowej, która jest poniżej dopuszczalnego maksimum.

Sposób według wynalazku wyjaśniono bliżej w poniższych przykładach wykonania.

Przykład I. W szklanej kolbie o pojemności 1 litra, zaopatrzonej w uszczelnione mieszańdo, szklaną przegrodę i rurę doprowadzającą gaz, umieszcza się 48 g l-dwuwodorokodeinonu, 1,2 g tlenu platyny i 400 ml 95% spirytusu przemysłowego skażonego metanolem.

Powietrze z kolby wypiera się wodorem, a zawartość kolby miesza się intensywnie w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru pod ciśnieniem atmosferycznym. Po krótkim okresie początkowym rozpoczyna się szybkie zużywanie wodoru, zakończone po 5—6 godzinach. Po usunięciu katalizatora przez filtrację roztwór poddano analizie za pomocą chromatografii gazowo-cieczowej, stwierdzając, że zawiera on 97,4% l-dwuwodorokodeiny, 1,6% l-dwuwodorokodeinolu, 0,5% l-dwuwodorokodeinonu i 0,5% l-dwuwodorokodeinonu. Roztwór ten podzielono na trzy równe części, przeraabiając każdą z nich dalej, jak opisano niżej.

Pierwszą porcję roztworu zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 100 ml

i zadaje podczas ciągłego mieszania kwasem winowym w stosunku większym niż 1 mol kwasu na całkowitą ilość alkaloidu obecnego w roztworze. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej odsącza się winian dwuwodorokodeiny, przemywa go spirytusem i suszy. Otrzymuje się 22,2 g (92% wydajności teoretycznej) produktu odpowiadającego pod każdym względem wymaganiom 1968 B.P. (1969 r. — dodatek) z wyjątkiem próby na obecność morfiny, która daje względny efekt kolorystyczny 0,84 (ekstynkcja przy 510 mμ) w porównaniu z maksymalną dopuszczalną wartością 0,16, jaką daje standartowy roztwór morfiny.

Drugą próbkę odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałą surową dwuwodorokodeinę rozpuszcza się w 25 ml benzenu. Roztwór benzenowy ekstrahuje się czterokrotnie 25 ml 2 n wodnego roztworu sody kaustycznej i jednokrotnie 25 ml wody. Następnie benzen odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza się w 100 ml 95% spirytusu przemysłowego skażonego metanolem. Zadanie otrzymanego roztworu kwasem winowym, jak w przypadku próbki pierwszej, daje 20,4 g, co odpowiada 84,5% wydajności teoretycznej winianu dwuwodorokodeiny. Produkt odpowiada pod każdym względem opisowi B.P. i wykazuje w próbie morfinowej względny efekt kolorystyczny 0,11, gdy dopuszczalna granica wynosi 0,16.

Trzecią część roztworu przepuszcza się w ciągu około 2 godzin przez kolumnę o średnicy 2,54 cm i wysokości 30,48 cm, wypełnioną żywicą anionowymienną typu czwartorzędowego związku amoniowego w postaci wodorotlenku, o nazwie handlowej Deacidite FF. Kolumnę żywicy przemywa się następnie 200 ml 95% spirytusu przemysłowego skażonego metanolem, łączy się odciek i roztwór przemycający i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 100 ml. Zadanie roztworu kwasem winowym jak w przypadku próbki pierwszej daje 21,8 g (90,3% wydajności teoretycznej) winianu dwuwodorokodeiny, spełniającego pod każdym względem wymagania opisu 1968 B.P. Względny efekt kolorystyczny w próbie morfinowej 0,02 w porównaniu z dopuszczalną graniczną wartością 0,16 wskazuje, że zanieczyszczenia wywołujące barwną reakcję w próbie według B.P. są lepiej usuwane przez obróbkę żywicą niż przez ekstrakcję wodnym roztworem sody kaustycznej jak w przypadku drugiej próbki.

Przykład II. Postępując jak w przykładzie I 96 g l-dwuwodorokodeinonu zawieszonego w 400 ml 95% spirytusu przemysłowego skażonego metanolem uwodornia się pod ciśnieniem atmosferycznym przy użyciu 2,4 g tlenu platyny jako katalizatora. Po usunięciu katalizatora roztwór dzieli się na 4 równe części, z jednej porcji wydziela się dwuwodorokodeinę w postaci winianu bez dalszej obróbki, a z pozostałych trzech porcji po obróbce za pomocą różnych rodzajów żywicy Deacidite FF w postaci wodorotlenku. Wartość względnego efektu kolorystycznego w próbie morfinowej czterech otrzymanych próbek winianu dwuwodorokodeiny przedstawiono w tablicy 1.

Tablica 1

Próbka Nr	Zywica stosowa- na do obróbki surowej dwuworo- dokodeiny	Względny efekt ko- lorystyczny winianu dzuwodorokodeiny w próbie morfino- wej według B.P.
1	Bez obróbki	(granica 0,16) 0,41
2	SRA 69 (7—9% usieciowania)	0,018
3	SRA 65 (3—5% usieciowania)	0,012
4	SRA 61 (2—3% usieciowania)	0,010

Przykład III. Postępując jak w przykładzie I, 12 g l-dwuwodorokodeinonu zawieszonego w 400 ml 95% spirytusu przemysłowego skażonego metanolem uwodornia się pod ciśnieniem atmosferycznym przy użyciu 0,3 g tlenku platyny jako katalizatora. Po usunięciu katalizatora wydziela się winian dwuwodorokodeiny z połowy roztworu nie poddanego obróbce żywica, a drugą połowę roztworu przepuszcza się przez kolumnę żywicy Deacidite FF SRA 69 w formie wodorotlenku. Względny efekt kolorystyczny w próbie morfinowej według B.P. wynosi dla każdej z próbek odpowiednio 0,72 i 0,02.

Przykład IV. W temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem wodoru 2,11 kG/cm² miesza się 6 g dwuwodorokodeinonu z 50 ml 95% spirytusu przemysłowego skażonego metanolem i 0,15 g tlenku platyny jako katalizatora do momentu zakończenia absorpcji gazu. Po usunięciu katalizatora roztwór przepuszcza się przez kolumnę zawierającą 50 g żywicy Deacidite FF SRA 69 w formie wodorotlenku. Odciek i roztwór przemijający zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem i zadaje kwasem winowym, otrzymując 8,3 g (91,7% wydajności teoretycznej) winianu dwuwodorokodeiny, dającego w próbie morfinowej według B.P. względny efekt kolorystyczny 0,02.

Przykład V. W warunkach podanych w przykładzie IV uwodornia się 6 g dwuwodorokodeinonu, stosując jako katalizator zamiast tlenku platyny 1 g 10% platyny osadzonej na siarczanie baru jako nośniku. Po zakończeniu uwodorniania i usunięciu katalizatora roztwór poddaje się obróbce żywica jak w przykładzie IV, wydzielając następnie dwuwodorokodeinę w postaci winianu z wydajnością 8,23 g. Względny efekt kolorystyczny w próbie morfinowej według B.P. — 0,02.

Niżej opisane przykłady pomogą przedstawić przyspieszające działanie zasady na uwodornianie l-dwuwodorokodeinonu przy użyciu jako katalizatora tlenku platyny lub metalicznej platyny osadzonej na nośniku. Wszystkie próby prowadzono w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym oraz stosując tę samą szybkość mieszania magnetycznego. We wszystkich próbach stosowano te same ilości l-dwuwodorokodeinonu (3 g) wzięte z jednej partii i tę samą ilość rozpuszczalnika (50 ml 95% spirytusu przemysłowego, skażonego metanolem).

Przykład VI. Dwuwodorokodeinon i rozpuszczalnik miesza się w atmosferze wodoru ze 100 mg

tlenku platyny jako katalizatora, dopóki nie zostanie on zredukowany do metalu. Wówczas do kolby reakcyjnej dodaje się 0,5 ml roztworu 1 n wodorotlenku sodu w 95% spirytusie przemysłowym skażonym metanolem i dalej prowadzi się uwodornianie. Szybkość wiązania wodoru po dodaniu wodorotlenku sodu pozostaje przez cały czas przebiegu redukcji prawie stała, malejąc gwałtownie do zera po osiągnięciu punktu odpowiadającego absorpcji teoretycznej objętości wodoru. Całkowity czas potrzebny do zakończenia uwodornienia dwuwodorokodeinonu, włączając w to czas na redukcję katalizatora, wynosi 55 minut.

Przykład VII. Postępuje się jak w przykładzie VI, pomijając jednak dodanie roztworu wodorotlenku sodu. Uwodornienie przebiega znacznie wolniej niż poprzednio, a szybkość wiązania wodoru maleje w miarę postępu redukcji. Absorpcja wodoru nie jest zakończona po 260 minutach.

Przykład VIII. Reakcję prowadzi się jak poprzednio, dodając jednak roztwór wodorotlenku sodu na początku reakcji redukcji razem z dwuwodorokodeinonem i tlenkiem platyny jako katalizatorem. Występuje wówczas długi okres indukcyjny około 3 godzin zanim zacznie się przyłączanie wodoru.

Przykład IX. 100 mg tlenku platyny użytego jako katalizator w atmosferze wodoru miesza się z rozpuszczalnikiem aż do momentu, gdy katalizator zostanie zredukowany do metalu (około 10 minut). Wówczas do kolby reakcyjnej wprowadza się dwuwodorokodeinon wraz z 0,5 ml 1 n roztworu wodorotlenku sodu w 95% spirytusie przemysłowym skażonym metanolem i kontynuuje się uwodornianie, aż do ustania absorpcji wodoru. Szybkość zużycia gazu w ciągu całego przebiegu redukcji pozostaje prawie stała jak w przykładzie VI, a uwodornienie kończy się po 50 minutach włączając w to czas potrzebny na zredukowanie katalizatora, to znaczy w przybliżeniu w tym samym czasie jak w przykładzie VI.

Przykład X. Postępuje się jak w przykładzie VI, używając jednak tylko 0,3 ml normalnego roztworu wodorotlenku sodu. Szybkość przyłączania wodoru przez cały czas trwania redukcji pozostaje taka sama jak w przykładzie VI i IX.

Przykład XI. Postępuje się jak w przykładzie VI, używając 0,2 ml normalnego roztworu wodorotlenku sodu. Szybkość uwodornienia pozostaje stała, dopóki nie zostanie zaabsorbowane około 2/3 teoretycznie obliczonej ilości wodoru, a następnie spada gwałtownie i uwodornianie nie przebiega do końca w ciągu 130 minut.

Przykłady od VI do XI wykazują, że dla szczególnych opisanych warunków maksymalny efekt przyspieszenia uwodornienia przez wodorotlenek sodu osiąga się stosując 0,3 ml jego normalnego roztworu, co odpowiada 0,4% wagowym wodorotlenku sodu w przeliczeniu na dwuwodorokodeinon i że zastosowanie większych ilości nie daje żadnych korzyści.

Przykład XII. Postępuje się jak w przykładzie VI, używając tylko 10 mg tlenku platyny zamiast 100 mg. Redukcja przebiega wolniej niż w przykładzie VI, ale kończy się po 150 minutach.

Porównanie otrzymanych wyników z wynikami uzyskanymi w przykładzie VII wskazuje, że szybkość uwodorniania dwuwodorokodeinonu z 10 mg tlenku platyny jako katalizatora i w obecności wodorotlenku sodu przebiega znacznie szybciej niż z dziesięciokrotnie większą ilością katalizatora pod nieobecność wodorotlenku sodu.

Chromatografia gazowo-cieczowa wykazuje, że zmniejszenie ilości katalizatora nie wywiera wpływu na skład produktu.

Przykład XIII. Dwuwodorokodeinon i rozpuszczalnik miesza się z 2 g katalizatora zawierającego 5% platyny osadzonej na węglu zawierającym 100 mg metalicznej platyny i 2,5 ml 1 n roztworu wodorotlenku sodu w 95% spirytusie przemysłowym skażonym metanolem. Mieszaninę miesza się w atmosferze wodoru aż do zakończenia absorbowania gazu. Czas potrzebny do całkowitego uwodornienia wynosi 20 minut.

Przykład XIV. Postępuje się jak w przykładzie XIII, nie dodając jednak roztworu wodorotlenku sodu. Uwodornienie przebiega znacznie wolniej niż w przykładzie XIII i nie zostaje zakończone po 180 minutach.

Przykład XV. Postępuje się jak w przykładzie XIII, używając jednak tylko 200 mg 5% platyny osadzonej na węglu jako katalizatora i 0,5 ml 1 n roztworu wodorotlenku sodu w 95% spirytusie przemysłowym skażonym metanolem. Uwodornienie kończy się po 45 minutach. Porównanie tego czasu z czasem reakcji według przykładu XIV wskazuje, że uwodornienie przy użyciu jako katalizatora 200 mg 5% platyny osadzonej na węglu w obecności wodorotlenku sodu przebiega znacznie szybciej niż przy użyciu katalizatora w ilości 10-krotnie większej, lecz pod nieobecność wodorotlenku sodu. Chromatografia gazowo-cieczowa wskazuje, że skład otrzymanego produktu nie zmienia się zbyt w wyniku znacznego zmniejszenia ilości stosowanego katalizatora.

Przykład XVI. Postępuje się jak w przykładzie VII, dodając jednak do mieszaniny reakcyjnej po zredukowaniu katalizatora do metalu 0,5 ml 1 n roztworu wodorotlenku czterometyloamoniowego. Szybkość przyłączania wodoru znacznie wzrasta i pozostaje stała przez większą część czasu reakcji. Uwodornienie kończy się po około 65 minutach.

Przykład ten wskazuje, że zastąpienie stosowanego jako zasady wodorotlenku sodu przez czwartorzędowy wodorotlenek amoniowy daje podobne wyniki.

Przykład XVII. W temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym miesza się w atmosferze wodoru 3 g dwuwodorokodeinonu z 50 ml n-butanolu i 100 mg tlenku platyny użytego jako katalizator.

Szybkość przyłączania wodoru zmniejsza się stopniowo z postępem reakcji, lecz uwodornienie zostaje zakończone po około 240 minutach. Próbę powtórzono, dodając po zredukowaniu katalizatora do postaci metalicznej 2 ml 0,25 n roztworu wodorotlenku sodu w n-butanolu. Szybkość przyłączania wodoru znacznie wzrasta i pozostaje stała przez

większą część przebiegu reakcji. Uwodornianie kończy się po około 60 minutach.

Przykład XVIII. Poniższe próby przedstawiają sposób postępowania prowadzący do oddzielenia, przy użyciu żywicy jonowymiennej wodorotlenku sodu od dwuwodorokodeiny po zakończeniu uwodorniania.

Przygotowuje się roztwór 175 g 1-dwuwodorokodeiny i 1,16 g wodorotlenku sodu (0,66% wagowych w przeliczeniu na wyjściowy dwuwodorokodeinon) w 99,5% spirytusie przemysłowym, skażonym metanolem i przepuszcza go przez kolumnę o średnicy 2,54 cm, wypełnioną żywicą jonowymienną Zeo-Karb 225 w postaci zawierającej jony wodorowe. Stwierdzono, że przy szybkości przepływu wynoszącej około 25 ml/minutę do zaadsorbowania całej ilości wodorotlenku sodu obecnego w roztworze wystarcza 80 g żywicy. Próba ta wykazuje również, że w opisanych warunkach tylko nieznaczna ilość dwuwodorokodeiny zostaje zatrzymana w kolumnie wypełnionej żywicą. Dla sześciu kolejnych prób ilości te wahają się w granicach 0,05—0,26 całkowitej ilości dwuwodorokodeiny, obecnej w roztworze.

Skuteczność opisanego sposobu rozdzielania z punktu widzenia wytwarzania dwuwodorokodeiny nadającej się do zastosowania farmaceutycznego wskazuje fakt, że zawartość popiołu w winianie dwuwodorokodeiny, wyodrębnionym z roztworu po obróbce żywicą i dodaniu nadmiaru kwasu winowego jest nieznaczna, podczas gdy winian dwuwodorokodeiny otrzymany z roztworu nie poddanego obróbce żywicą znacznie przekracza maksymalne wskaźniki, podane dla tego produktu w 1968 British Pharmacopoeia (1969 r. — dodatek).

Przykład XIX. Poniższe próby ilustrują sposób, w którym połączono efekt przyspieszający, jaki wywiera na katalityczne uwodornienie 1-dwuwodorokodeinonu wodorotlenek sodu, co przedstawia przykład VI i obróbkę roztworu żywicą kationowymienną, w celu wydzielenia z otrzymanej dwuwodorokodeiny wodorotlenku sodu, co opisano w przykładzie XVIII ze sposobem usuwania zanieczyszczeń fenolowych obecnych w uwodornionym roztworze, przez adsorpcję żywicą jonowymienną typu czwartorzędowego związku amoniowego w postaci wodorotlenku, co opisano w przykładach I—V.

W kolbie szklanej o pojemności 5 litrów wyposażonej w szybkoobrotowe mieszadło turbinowe, przegrodę szklaną, wkraplacz i przewód doprowadzający gaz, sięgający niemal do dna kolby w celu zapewnienia, że wodór wprowadza się do naczynia znacznie poniżej powierzchni mieszaniny reakcyjnej, umieszcza się szlam zawierający 1 kg 1-dwuwodorokodeinonu, 5 g tlenku platyny i 2 litry 99,5% spirytusu przemysłowego skażonego metanolem. Powietrze w kolbie wypiera się wodorem, a jej zawartość miesza się intensywnie w atmosferze wodoru pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze pokojowej, aż do zakończenia redukcji tlenku platyny do platyny metalicznej widocznego jako zmiana barwy katalizatora z brązowej na czarną, co przebiega w ciągu około 40 minut. W tym czasie zaabsorbowane zostaje 3—4 litrów wodoru.

Wówczas możliwie jak najszybciej do kolby dodaje się 330 ml 0,5 n roztworu wodorotlenku sodu w 99,5% spirytusie przemysłowym skażonym metanolem i w dalszym ciągu prowadzi się uwodornienie, doprowadzając ze zbiornika wodór w ilości potrzebnej do utrzymania w kolbie ciśnienia równego ciśnieniu atmosferycznemu. Po dodaniu wodorotlenku sodu szybkość przyłączania wodoru znacznie wzrasta i kończy się po 5 godzinach, włączając w to czas potrzebny do zredukowania katalizatora. Całkowita objętość zużytego wodoru wynosi około 80 litrów.

Następnie do uwodornionej mieszaniny dodaje się 25 g węgla aktywnego w proszku dla ułatwienia oddzielenia katalizatora, który usuwa się przez filtrację. Przesąc i roztwór przemylający z filtra łączy się i przepuszcza przez kolumnę szklaną o średnicy 2,54 cm, zawierającą 350 g żywicy kationowymiennej Zeo-Karb 225 w postaci zawierającej jony wodorowe, w celu usunięcia obecnych jonów sodu. Odciek z kolumny przepuszcza się następnie przez kolumnę szklaną o średnicy 5,08 cm, wypełnioną 2 kg żywicy Deacidite FF typu czwartorzędowego związku amoniowego w postaci wodorotlenku, celem usunięcia obecnych w roztworze zanieczyszczeń fenolowych.

Uzyskany w ten sposób oczyszczony roztwór 1-dwuwodorokodeiny wraz z roztworem przemylającym z kolumny zadaje się niewielkim nadmiarem kwasu winowego, otrzymując winian dwuwodorokodeiny z wydajnością 93,5% w przeliczeniu na wyjściowy 1-dwuwodorokodeinon. Produkt odpowiada pod każdym względem opisowi podanemu w 1968 British Pharmacopoeia, ma zwłaszcza nieznaczną zawartość popiołu, a ilość obecnych zanieczyszczeń fenolowych określanych próbą morfinową jest znacznie poniżej granicy podanej w opisie.

Inne przeprowadzone próby wskazują, że jeśli prowadzi się uwodornienie w ten sam sposób, lecz pod nieobecność wodorotlenku sodu wówczas należy dla osiągnięcia porównywalnej prędkości reakcji zwiększyć ilość użytego katalizatora 5—10 razy.

Przykład XX. W autoklawie do uwodorniania o pojemności 150 litrów, wykonanym z nierdzewnej stali wyposażonym w mieszadło typu turbiny, płaszcz chłodzący, gniazdo do pomieszczenia termometru, przegrody i przewód doprowadzający gaz umieszczony w ten sposób, aby wodór można wprowadzać znacznie poniżej powierzchni wsadu, umieszcza się 23,375 kg 1-dwuwodorokodeinonu, 46 litrów 95% spirytusu przemysłowego skażonego metanolem i 116 g tlenu platyny jako katalizatora. Z autoklawu wypompowuje się powietrze i przepłukuje go kilkakrotnie azotem, a następnie azot zastępuje się wodorem pod ciśnieniem 1,06 kG/cm². Rozpoczyna się mieszanie i redukcję tlenu platyny do metalu.

Proces ten kończy się po około 30 minutach i towarzyszy mu spadek ciśnienia do około 0,48 kG/cm² oraz zmiana barwy mieszaniny reakcyjnej z brązowej na czarną. Wówczas reaktor ponownie wypełnia się azotem i dodaje do niego 7,6 litra 0,5 n roztworu wodorotlenku sodu w 95% spirytusie przemysłowym skażonym metanolem. Po zastąpieniu azotu wodorem pod ciśnieniem 1,06 kG/cm² uwodornienie

proceedzi się w dalszym ciągu, utrzymując w czasie całego przebiegu reakcji ciśnienie wodoru na poziomie 0,7—1,06 kG/cm². Przyłączenie wodoru jest szybkie i temperatura w reaktorze wzrasta samorzutnie do 35°C. Przez cały czas trwania procesu utrzymuje się temperaturę na tym poziomie przy pomocy okresowego chłodzenia wodą. Absorpcja wodoru kończy się w ciągu około 2,5 godziny od chwili wprowadzenia do reaktora wodorotlenku sodu jako promotora reakcji.

Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej, oddziela się przez filtrację katalizator, a klarowny roztwór przepompowuje się przez kolumnę, wypełnioną 7—8 kg żywicy kationowymiennej Zeo-Karb 225 SRC 13 w postaci zawierającej jony wodorowe, w celu usunięcia jonów sodu, a następnie przez drugą kolumnę zawierającą 20—22 kg żywicy anionowymiennej Deacidite FF SRA 65 w postaci wodorotlenku w celu zaadsorbowania ubocznych produktów fenolowych powstałych w czasie redukcji.

Po przepompowaniu całego roztworu przez kolumnę przemylają się ją 30 litrami 95% spirytusu przemysłowego skażonego metanolem, łączy się odciek i roztwór po przemyciu i zadaje, ciągle mieszając, 12,5 kg kwasu winowego, odpowiadającego opisowi British Pharmacopoeia. Krystalizuje się dwuwinian dwuwodorokodeiny i oddziela go przez filtrację. Po przemyciu na filtrze 95% spirytusem i wysuszeniu w temperaturze 50°C, otrzymuje się 32,8 kg (93,5% wydajności teoretycznej) produktu. Spełnia on pod każdym względem wymagania podane dla winianu dwuwodorokodeiny w 1968 British Pharmacopoeia.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania oczyszczonej 1-dwuwodorokodeiny, **znamienny tym**, że 1-dwuwodorokodeinon uwodarnia się w środowisku ciekłym przy użyciu jako katalizatora tlenu platyny lub platyny metalicznej osadzonej na nośniku, w celu otrzymania roztworu surowej 1-dwuwodorokodeiny, usuwa się z otrzymanego roztworu katalizator i poddaje się roztwór obróbce w celu odzyskania oczyszczonej 1-dwuwodorokodeiny o zmniejszonej zawartości 1-dwuwodorotebainonu i/lub 1-dwuwodorotebainolu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że roztwór surowej 1-dwuwodorokodeiny przepuszcza się przez żywicę anionowymienną typu czwartorzędowego związku amoniowego w postaci wodorotlenku, lub rozpuszcza się surową 1-dwuwodorokodeinę w rozpuszczalniku nie mieszającym się z wodą, ekstrahuje się powstały roztwór wodnym roztworem alkaliów i odzyskuje się oczyszczoną 1-dwuwodorokodeinę ewentualnie w postaci soli.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że surową 1-dwuwodorokodeinę wydziela się z roztworu, rozpuszcza się ją w rozpuszczalniku nie mieszającym się z wodą i ekstrahuje się powstały roztwór wodnym roztworem alkaliów lub przepuszcza się go przez żywicę anionowymienną typu czwartorzędowego związku amoniowego w postaci wodorot-

tlenku i odzyskuje się oczyszczoną 1-dwuwodorokodeinę, ewentualnie w postaci soli.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako ciekłe środowisko reakcji stosuje się niższy alkanol.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako niższy alkanol stosuje się etanol w postaci spirytusu przemysłowego skażonego metanolem.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że katalizator usuwa się na drodze filtracji.

7. Sposób według zastrz. 2—3, **znamienny tym**, że jako ciecz nie mieszająca się z wodą stosuje się ciekły węglowodór aromatyczny.

8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że jako ciekły węglowodór stosuje się benzen.

9. Sposób według zastrz. 2—3, **znamienny tym**, że jako alkalia stosuje się wodorotlenek metalu alkalicznego.

10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że jako wodorotlenek metalu alkalicznego stosuje się wodorotlenek sodu.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że katalityczne uwodornienie 1-dwuwodorokodeinonu prowadzi się w obecności zasady, którą następnie oddziela się od otrzymanej 1-dwuwodorokodeiny.

12. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że jako zasadę stosuje się wodorotlenek metalu alkalicznego, alkoholan metalu alkalicznego lub czwartorzędowy wodorotlenek amoniowy.

13. Sposób według zastrz. 12, **znamienny tym**, że jako metal alkaliczny stosuje się sód.

14. Sposób według zastrz. 12, **znamienny tym**, że jako czwartorzędowy wodorotlenek amoniowy stosuje się wodorotlenek czterometyloamoniowy.

15. Sposób według zastrz. 11—12, **znamienny tym**, że stosuje się zasadę w ilości 0,1—4% wagowych w przeliczeniu na 1-dwuwodorokodeinę.

16. Sposób według zastrz. 1—15, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się tlenek platyny, a zasadę dodaje się w tym momencie reakcji, gdy kończy się redukcja tlenku platyny do platyny metalicznej, a rozpoczyna się uwodornianie.

17. Sposób według zastrz. 1—15, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się metaliczną platynę osadzoną na nośniku, a zasadę dodaje się w początkowym stadium reakcji.

18. Sposób według zastrz. 1—17, **znamienny tym**, że zasadę oddziela się od ciekłego środowiska reakcji po zakończeniu uwodorniania i usunięciu katalizatora, przepuszczając ciecz poreakcyjną zawierającą zasadę przez dostateczną ilość żywicy kationowymiennej w postaci zawierającej jony wodorowe.

19. Sposób według zastrz. 1—17, **znamienny tym**, że w celu usunięcia z ciekłego środowiska reakcji zasady, po zakończeniu uwodorniania i usunięciu katalizatora roztwór odparowuje się do sucha, rozpuszcza zasadę w wodzie, ekstrahuje się z wodą i oddziela fazę wodną zawierającą zasadę.