

Warszawa, 12 lipca 1935 r.

URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 21610.

Kl. 12 p, 10.

Knoll Aktiengesellschaft, Chemische Fabriken
(Ludwigshafen n. R., Niemcy)
i Karl Friedrich Schmidt
(Ludwigshafen n. R., Niemcy).

Sposób wytwarzania pochodnych tetrazolu szeregu terpenowego o działaniu leczniczym.

Zgłoszono 12 lipca 1934 r.

Udzielono 27 maja 1935 r.

Pierwszeństwo: 22 lipca 1933 r. (Niemcy).

Z patentów niemieckich Nr 439041 i 455 585 wiadomo, iż można otrzymać tetrazole działaniem kwasu azotowodorowego na związki karbonylowe w obecności katalizatorów.

Poza tem można te same tetrazole otrzymać z odpowiednich związków karbonylowych również w ten sposób (patrz patent niemiecki Nr 538 981), iż związki te przeprowadza się zapomocą hydroksylaminy w oksymy, które następnie przez przemianę ze środkami, tworzącymi estry, jak aromatycznymi sulfokwasami, przeprowadza się w

estry oksymów sulfokwasów aromatycznych, a następnie poddaje przekształceniu Beckmann'a w obecności kwasu azotowodorowego lub azotków.

Obecnie stwierdzono, iż stosując, jako produkty wyjściowe, kamforę lub tujon albo ich izomery, homologi lub pochodne, można otrzymać wspomnianymi sposobami tetrazole o wzorze $C_{10}H_{16}N_4$. Środki, otrzymane w ten sposób, nadają się do celów leczniczych. Posiadają one równocześnie ugrupowania atomów kamfory względnie tujonu oraz pentametylenotetrazolu. Wyka-

zuja one działanie podniecające, silniejsze i dłużej trwające, niż znany pięciometylenoczeroazol. Związki otrzymane, a zwłaszcza tetrazol, otrzymany z kamfory, różnią się od kamfory tem, że nie powodują działania porażającego, natomiast wykazują znacznie większą rozpuszczalność w wodzie. Stosując, jako materiał wyjściowy, kamforę syntetyczną, otrzymuje się produkt optycznie nieczysty. Natomiast produkty, wytworzone z optycznie czynnych związków karbonylowych, posiadają właściwość skręcania płaszczyzny światła spolaryzowanego. Naprzykład tetrazol, otrzymany z naturalnej kamfory prawoskrętnej, skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego na lewo.

Różnic w działaniu między związkami optycznie czynnymi i racemicznymi nie stwierdzono podobnie, jak przy kamforze. To samo dotyczy produktów, różniących się tylko punktem topnienia, otrzymanych z tujonu handlowego lub z czystego β -tujonu.

Przykład I. Do roztworu 30,4 g (0,2 mola) kamfory w 250 cm³ benzolu, chloroformu lub podobnych rozpuszczalnikach, zawierających 0,5 mola kwasu azotowodorowego, wkrapla się w temperaturze 35—40°C, mieszając, 100 g pięciochlorku antymonu. Po skończonej przemianie dodaje się do mieszaniny reakcyjnej ługu potasowego i wytworzony produkt reakcji wytrąca benzolem. Pozostałość, otrzymaną po oddestylowaniu benzolu, poddaje się działaniu pary wodnej, dzięki czemu usuwa się resztę kamfory nieprzemienionej oraz utworzony nityl kwasu kamfolenowego. Następnie pozostałość zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym i wydzielający się tetrazol wyciąga eterem. Wydajność otrzymanego związku wynosi 75% ilości teoretycznej.

Oczyszczenie produktu surowego można skutecznie przez przekrystalizowanie podwójnego związku tetrazolu z chlorkiem rtęci (punkt topnienia 208°C) z wody albo przez przekrystalizowanie tetrazolu z benzenem, eterem, alkoholu propylowego lub roz-

cieńczonego kwasu solnego. Punkt topnienia czystego produktu wynosi 242°—243°C; związek racemiczny oraz postać optycznie czynna nie wykazują różnicy pod względem punktu topnienia.

Przykład II. Do mieszaniny 250 cm³ 2,3 normalnego kwasu azotowodorowego i benzenem oraz 55 g czterochloru cyny i 15 cm³ stężonego kwasu siarkowego wkrapla się w temperaturze 35°—40°C roztwór 30,4 g kamfory japońskiej w benzenie. Przeróbka odbywa się, jak w przykładzie I. Otrzymuje się mniej więcej 15 g czteroazolu kamfory o punkcie topnienia 242° — 243°C. Otrzymany produkt jest lewoskrętny.

Przykład III. Do roztworu 30,4 g kamfory w 250 cm³ benzenowego roztworu kwasu azotowodorowego wkrapla się, mieszając, 80 cm³ stężonego lub 100% -owego kwasu siarkowego. Po przeróbce i usunięciu produktów ubocznych otrzymuje się kamfortetrazol z wydajnością 20% ilości teoretycznej.

Przykład IV. 16,7 g oksymu tujonu (otrzymanego działaniem cząsteczkowych ilości hydroksylaminy na tujon; zwykły handlowy tujon — mieszanina α i β tujonu) rozpuszcza się w 50 cm³ chloroformu i 3 gramocząsteczkach pirydyny i, dobrze chłodząc, poddaje działaniu 1 mola chlorku benzenosulfonowego. Do roztworu utworzonego estru wprowadza się 1 mol sproszkowanego azotku sodu lub 1 mol kwasu azotowodorowego w chloroformie. Pod koniec reakcji podwyższa się temperaturę do 50°C. Po dodaniu rozcieńczonego kwasu siarkowego wstrząsa się produkt reakcji z benzenem. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostaje tetrazol; przekrystalizowuje się go z eteru lub eteru naftowego. Otrzymany produkt topnieje w 85°C i rozpuszcza się z łatwością w większości rozpuszczalników organicznych. Roztwór wodny otrzymanego tetrazolu wytwarza z chlorkiem rtęci osad krystaliczny podwójnego związku chlorku rtęci. Stosując, jako produkt wyjściowy,

czysty tujon, otrzymuje się produkt o punkcie topnienia 93—95°C. W podobny sposób można otrzymać tetrazol z oksymu kamfory.

Przykład V. Roztwór benzenowy, zawierający 2,2 mola kwasu azotowodorowego, 100 g czterochlorku cyny i około 10 g stężonego kwasu siarkowego zadaje się, mieszając, roztworem 32 g tujonu w benzenie. Wydajność tujonotetrazolu wynosi ponad 70% ilości teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania pochodnych tetrazolu szeregu terpenowego o działaniu lecz-

niczem, znamienny tem, że kamforę albo tujon, ich izomery, homologi lub pochodne poddaje się działaniu kwasu azotowodorowego w obecności katalizatorów, albo zapomocą hydroksylaminy przeprowadza w oksymy, które zapomocą środków, tworzących estry, jak np. chlorków kwasu arylosulfonowego lub kwasu azotowodorowego, przeprowadza się następnie w tetrazole.

Knoll Aktiengesellschaft,
Chemische Fabriken.
Karl Friedrich Schmidt.
Zastępca: Inż. F. Winnicki,
rzecznik patentowy.