

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU

KLASA 12 (5)



INDUSTRIJSKE SVOJINE

IZDAN 1 FEBRUARA 1939.

PATENTNI SPIS BR. 14663

Kaštel tvornica kemijsko-farmaceutskih proizvoda d. d. i Dr. Ing. Prelog Vlado, Zagreb, Jugoslavija.

Postupak za izradu hinuklidina i njegovih derivata .

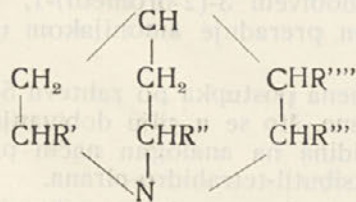
Prijava od 6 avgusta 1937.

Važi od 1 septembra 1938.

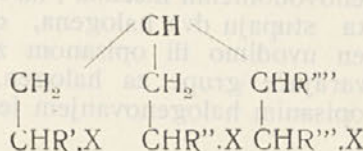
Predmet pronalaska je nov postupak za izradu hinuklidina i njegovih derivata, među koje spadaju mnoga terapijski važna jedinjenja.

Sinteza hinuklidina i njegovih derivata, među koje spadaju n. pr. alkaloidi hininove kore, polazila je dosada uvek iz derivata piperidina, koji su bili sintetski skoro isključivo izradeni iz odnosnih derivata piridina. Kao primeri mogu služiti n. pr. izrada hinuklidina prema Löffleru i Stietzlu [Berichte 42. 124 (1909)], ili Meisenheimeru [Liebigs Annalen 420. 190 (1920)], ili izrada β-etil-hinuklidina od Konigsa [Berichte 37. 3244 (1904)], kao i izrada dihidro-hinina i dihidro-hinidina od Rabe-a, Huntenburga, Schultze-a i Volgera [Berichte 64. 2487 (1931)]. Svi ovi postupci pokazuju u raznim svojim delovima nedostatke. Tako n. pr. kod sinteze hinuklidina, već prva faza sinteze, i to kondenzacija γ-pikolina sa formaldehidom, daje samo 1.2 do 1.5% prinosa. U drugim su slučajevima već polazne supstance teško pristupačne, kao n. pr. β-kolidin.

Prema ovom pronalasku izrađuje se hinuklidin i njegovi derivati opšte formule

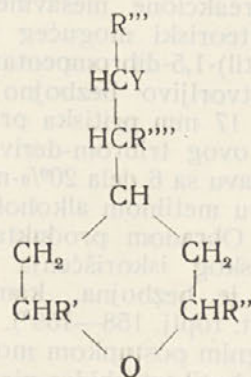


gde R', R'', R''', R'''' znače vodonik ili koji organski ostatak, kao što je n. pr. etil, karboksil i sl., ako se deluje amonijakom na trihalogen-derivate opšte formule



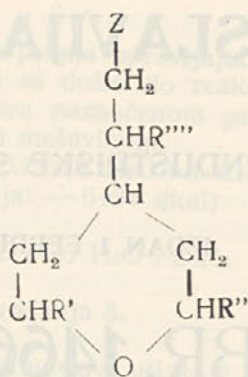
Ovi trihalogenderivati, koji dosada nisu u literaturi opisani, mogu se izraditi dejstvom halogenovodoničnih kiselina

a) na takve derivate tetrahidro-pirana



koji sadrže na zgodnom mestu (Y) grupe, koje se mogu lako zameniti za halogen, kao što je hidroksil itd., ili

b) na takve derivate tetrahidro-pirana



koji imaju na zgodnom mestu (Z) grupu, koja olakšava ulaz halogena u molekulu, kao što je n. pr. karbonil, karboksil itd. U tom slučaju dobivene dihalogen-derivate prevodimo naknadnim halogenovanjem u trihalogen-derivate.

Postupak prema pronalasku daje kao konačan produkt derivate hinuklidina, koji služe za terapijske svrhe i to dejstvom amonijaka na navedene trihalogen-derivate. Ovi trihalogenderivati se pak izrađuju iz odgovarajućih derivata tetrahidropirana. Sam tetrahidro-piranski prsten može se otvoriti na poznat način pomoću halogenovodoničnih kiselina i na mesto kiseonika stupaju dva halogena, dok treći halogen uvodimo ili opisanom zamenom odgovarajuće grupe za halogen, ili pak gore opisanim halogenovanjem jedinjenja.

Primeri izvođenja:

I.) 1 deo 4-β-oksietil-tetrahidro-pirana zagreva se 6 sati sa 25 delova 66% -ne bromovodonične kiseline na 100—110°. Obradom reakcione mešavine dobija se oko 80% teoriski mogućeg iskorišćenja 3-(2-brometil)-1,5-dibrompentana. To je u vodi nerastvorljivo bezbojno ulje, koje ključa kod 17 mm pritiska pri 185—186°.

1 deo ovog tribrom-derivata zagreva se u autoklavu sa 6 dela 20% -nog rastvora amonijaka u metilnom alkoholu 3 sata na 130—140°. Obradom produkta dobiva se 50% teoriskog iskorišćenja hinuklidina. Hinuklidin je bezbojna, kamforu slična supstanca (t. toplj. 158—159°).

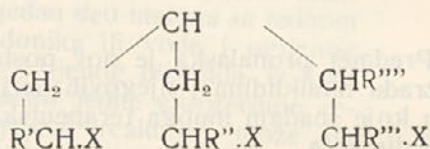
Analognim postupkom može se dobiti iz 4-β-oksi-butil-tetrahidro-pirano, β-etil-hinuklidin.

II.) 1 deo tetrahidro-piran-propionske kiseline-(4) zagreva se 6 sati sa 16 delova 66% -ne bromovodonične kiseline. Dobivena uljana 1,5-dibrom-pentan-propionska kiselina-(3) bromira se na poznat način prema Hell-Volhard-Zelinskom bromom i crvenim fosforom i bromid tribrom-kise-

line obradi se u ester. Ester ovako dobivene 1,5-dibrom-pentan-α-brompropionske kiseline-(3) zagreva se opet sa 6 delova 20% -nog rastvora amonijaka u metilnom alkoholu. Hidrolizom reakcionog produkta sa barijevim hidroksidom dobiva se posle odvajanja odn. uklanjanja barijum-jona sa sumpornom kiselinom hidrobromid hinuklidin-karbonske kiseline-(2), beli kristali, koji se mogu kristalizovati iz vode. Sama hinuklidin-karbonska kiselina-(2) može se dobiti pomoću srebrenog oksida. Ovi su beli kristali, rastvorljivi u vodi, slabo u acetonu i etru.

Patentni zahtevi:

1) Postupak za izradu hinuklidina i njegovih derivata, naznačen time, što se amonijakom dejstvuje na trihalogen-derivate tipa



gde X označava halogen, a R', R'', R''' i R'''' znače vodonik, ili koji organski ostatak, kao što je n. pr. etil, karboksil i sl.

2) Postupak za izradu trihalogen-derivata, spomenutog u zahtevu 1, naznačen time, što se isti spravlja iz odgovarajućeg derivata tetrahidropirana.

3) Postupak po zahtevu 1—2, naznačen time, što se upotrebljavaju takvi derivati tetrahidro-pirana, koji imaju na zgodnom mestu takvu grupu, koja se može lako izmeniti za halogen, kao što je n. pr. hidroksil itd.

4) Postupak po zahtevu 1—2, naznačen time, što se upotrebljavaju takvi derivati tetrahidro-pirana, koji imaju na zgodnom mestu grupu, koja olakšava ulaz halogena u molekulu, kao što je n. pr. karbonil, karboksil i sl.

5) Izvođenje postupka po zahtevu 1—4, naznačen time, što se dejstvom bromovodonične kiseline na 4-β-oksietil-tetrahidropiran dobiveni 3-(2-brometil)-1, 5-dibrompentan preraduje amonijakom u hinuklidin.

6) Izmena postupka po zahtevu 5, naznačena time, što se u cilju dobivanja β-etil-hinuklidina na analogan način polazi od 4-β-oksibutil-tetrahidro-pirana.

7) Izvođenje postupka po zahtevu 1—4, naznačeno time, što se dejstvom bromovodonične kiseline na tetrahidro-piran-

propionsku kiselinu dobivena 1,5-dibrom-pentan-propionska kiselina obrađuje bromom, te se posle obrade u ester 1,5-dibrom-pentan- α -brom-propionske kiseline isti pretvara dejstvom amonijaka te hidro-

lizom dobivenog produkta u hidrobromid hinuklidin-karbonske kiseline, pa iz ovog pomoću srebrnog oksida u hinuklidin-karbonsku kiselinu.

UPRAVA ZA ZAŠTITU

INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5)

IZDAN 1 APRILA 1938.

PATENTNI SPIS BR. 14767

L. G. Farbindustrie Aktiengesellschaft, Frankfurt a. M., Nemačka.

Postupak za spravljanje alkalnih soli ligninsulfokiseline

Prijava od 4 marta 1938.

Važi od 1 novembra 1938.

Navedno u stavljaju višestruko upotrebljeni sastojak lužine-otpada - sulfatna celuloza, koja se javlja kod rastavljanja drveta sulfatima, jeste ligninsulfokiselina, koja se u toj materiji kao kiselina kalcijumova se. U pravilnom saznanju, da se ova celulozna mora poboljšati od svih drugih u lužine-otpadku postojećih balastnih materija, da bi se ovak otpadak sa ljuštanjem izvrsnom, čiji su sastojci predloženi za njeno čisto dobijanje. Kod upalavanja pomoću alkalnih soli se ova ipak upotrebljava kao nečistoća, što je za svaku ciljevu neželjeno i čini potrebnim ponovno čišćenje sastojaka pripreme. Ako se čeli da se kalcijumove soli ligninsulfokiseline obrađuju sa lužine-otpadka živim krečom, da bi se zatim rastvorale natrijum karbonatom, to se pokazalo kao besmisleno, da neizmota u velikoj upotrebljeno kalcijum hidroksid iz vodi kristalisanje natrijum karbonata. Osim toga se kod obradnje kalcijumove soli zajedno oboreni kalcijum sulfat raspada kod tretiranja natrijum karbonatom, tako da natrijum sulfat doprinosi u rastvor ligninsulfokiselog natrijuma.

Sad je nađeno, da se bez pomenuh neznoda i zametnosti može na tehnički pogodan način izvoditi čisto dobijanje alkalnih soli ligninsulfokiseline, ako se potpuno sledeći način radi. Lužine-otpadak sulfatna celuloza se tretira viškom kalcijum hidroksida, posle čega se izdvajaju se kalcijum-kalcijumove soli ligninsulfokiseline jedvačuju filtriranjem zajedno sa kalcijum sulfatom i kalcijum sulfatom i t. d. Sadržaju se u vodi i zatim se tretiraju ugljen dioksidom. Pri tome glavna količina prelazi u rastvor, pri čemu teško rastvorljive baze

soli prelaze u rastvorljive neutraine ligninsulfonate, a ostala jedinjenja kalcijuma pak ostaju u ostatku. Filtrirani rastvor se zatim tretira natrijum karbonatom odnosno kalcijum karbonatom, tako, da se uz tretiranje kalcijum karbonata obradnje doprinosi alkalna sa ligninsulfokiseline. Istina se već strova lužine-otpadak sulfatna celuloza tretirala na ovaj način radi proizvodnje kalcijumove soli u alkalne soli, ali su pri tome naravno i rastvorljive balastne materije dospjevale zajedno u rastvor ligninsulfokiselog alkalija.

Rastvor ligninsulfokiselog alkalija, koji sadrži kalcijum karbonat kao talog se sad, bez filtriranja, izvođenjem zumporovodnika, odnosno zamencikalnog sulfida ili kalcijum hlorosulfida oslobađa od teških metala, posebno od gvožđa. Filtrat pokazuje jasno razvednjenije boje, koje još usled dodavanja malih količina alkalnih karbonskih kiselina, kao metulje kiseline, sirćetne kiseline, oksalne kiseline, vinske kiseline, limunove kiseline i t. d. može biti dalje poboljšana.

Dobiveni od soli i metala slobodni rastvori alkaliligninsulfonata, koji k tome ne sadrže nikakav zumpor dioksid, nikakav šećer i takođe nikakve produkte degradiranja šećera, celuloze i lignina, mogu se proizvodno koncentrisati i izljud osušiti u netopljivost, otvoreno meke prahove. Ovi se stoga mogu održati, bez miješanja i mogu se upotrebljavati za različite ciljeve, za koje su do sada bili upotrebljavani i voditi lužine-otpadka na osnovu svoje sadržine ligninsulfokiseline.

Primer 1. — 100 delova iz lužine-otpadka obradnje kalcijum hidroksidom do-

