

URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

60639

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 29. XII. 1966 (P 118 226)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20. X. 1970

Kl. 12 p, 7/01

MKP C 07 d, 51/44

UKD

Współtwórcy wynalazku: Stanisław Ziemiański, Jan Orkiszewski, Henryk Szczepanik, Stanisław Rychter, Mirosław Dalek

Właściciel patentu: Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Starogard Gdański
(Polska)

Sposób wytwarzania 2-(p-aminobenzenosulfonamido)-
-4-metylopirymidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2-(p-aminobenzenosulfonamido)-4-metylopirymidyny, stanowiącej sulfonamid o działaniu bakteriostatycznym.

Znany jest z austriackiego opisu patentowego nr 172913 sposób otrzymywania 2-(p-aminobenzenosulfonamido)-4-metylopirymidyny przez kondensację 2-amino-4-metylopirymidyny z p-acetyloaminobenzenosulfochlorkiem w środowisku pirydyny.

Inny sposób, podany w opisie patentowym NRD nr 25169 polega na kondensacji chloropochodnych butanonu z sulfaguanidyną. W obu tych metodach używa się drogich półproduktów i katalizatorów do ich syntezy.

Inny sposób otrzymywania 2-(p-aminobenzenosulfonamido)-4-metylopirymidyny podany w opisie patentowym NRF nr 871303 polega na kondensacji acetalu metylowego acetyloacetaldehydu z sulfaguanidyną w metanolu w obecności rozpuszczonego sodu metalicznego. Kondensacja ta przebiega z wydajnością 70% teorii w przeliczeniu na sulfaguanidynę.

Normalnie syntezę acetalu prowadzi się przez dodanie soli sodowej formyloacetonu do roztworu kwasu i metanolu. Sól sodowa formyloacetonu wytwarza się w reakcji Claisena z estru kwasu mrówkowego i acetonu, przy czym jako aktywatory stosuje się sól metaliczny, w środowisku benzenu lub eteru, względnie metanolu sodu

2

w eterze. W obecności sodu reakcja przebiega przez 12—64 godzin w temperaturze 0—20°C (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 2760985, Chem. Abstr. 3455 (1950)), a w przypadku stosowania metanolu sodowego — około 1—2 godzin. Prowadzenie reakcji w środowisku eteru stwarza jednak poważne niebezpieczeństwo wybuchu ze względu na samoczynne tworzenie się nadtlenu.

Stwierdzono, że syntezę soli sodowej formyloacetonu można prowadzić w sposób bezpieczny, zastępując łatwopalny eter frakcją nafty o temperaturze wrzenia 190—200°C względnie innymi obojętnymi węglowodorami o temperaturze wrzenia w granicach 70—90°C np. benzenem.

Zastosowanie ponadto metanolu sodu zamiast metanolu i sodu metalicznego eliminuje możliwość zapalenia się wodoru w momencie dodawania soli sodowej formyloacetonu do mieszaniny kwasu siarkowego i metanolu.

Sposób według wynalazku polega na tym, że sporządza się zawiesinę metanolu sodowego w odpowiednio oczyszczonej frakcji nafty o temperaturze wrzenia 190—200°C lub w innych obojętnych węglowodorach o temperaturze wrzenia w granicach 70—90°C. Do zawiesiny dodaje się przy intensywnym mieszaniu roztwór acetonu i mrówczanu metylu.

Reakcję prowadzi się przez 2 godziny w temperaturze 50—55°C. W podanych warunkach

w obecności metanolanu sodu, który pełni tutaj funkcję aktywatora substratów, reakcja zachodzi do końca. Otrzymaną zawiesinę soli sodowej formyloacetanu dodaje się do mieszaniny kwasu siarkowego i metanolu najkorzystniej w temperaturze 18–20°C, przy czym stosunek wagowy kwasu siarkowego do metanolu winien wynosić jak 144:48.

W trakcie syntezy wydziela się osad siarczanu sodu, a powstający w środowisku kwaśnym acetal metylowy acetyloacetaldehydu rozpuszcza się we frakcji węglowodorowej. Nadmiar kwasu zobojętnia się najkorzystniej bezwodnym węglanem sodu, a po odsączeniu i przemyciu wytrąconego osadu naftą, roztwór poddaje się destylacji próżniowej. W pierwszej fazie oddestylowuje niewielką ilość metanolu, a następnie w temperaturze 58–68°C przy ciśnieniu 5–10 mm Hg acetal. Pozostałość podestylacyjną — naftę lub obojętne węglowodory zwraca się do następnej szarzy.

W celu przeprowadzenia kondensacji acetalu z sulfaguanidyną przyrządza się roztwór ługu sodowego albo potasowego w metanolu lub etanolu względnie izopropanolu. Do tak przygotowanego roztworu wprowadza się sulfaguanidynę a następnie w temperaturze wrzenia stosowanego alkoholu dodaje się acetal. Wydziela się osad soli sodowej lub potasowej 2-(p-aminobenzenosulfonamido)-4-metylopirymidyny, po czym z mieszaniny reakcyjnej oddestylowuje się środowisko reakcji.

Do pozostałości po oddestylowaniu środowiska reakcji dodaje się ochłodzony nasycony roztwór chlorku sodu, którym przemywa się wydzieloną sól sodową 2-(p-aminobenzenosulfonamido)-4-metylopirymidyny co powoduje usunięcie zanieczyszczeń. Oczyszczoną sól sodową rozpuszcza się w wodzie, oddziela nieprzereagowaną sulfaguanidynę o wysokiej czystości, a z przesączu oczyszczonego węglem aktywnym wydziela się gotowy produkt w postaci białego proszku.

W przytoczonych przykładach części oznaczają części wagowe.

Przykład I — Do 54 części metanolanu sodu w 480 częściach oczyszczonej nafty o temperaturze wrzenia 190–200°C wkrapla się mieszaninę 60 części acetonu i 66 części mrówczanu metylu. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 50–55°C przez 2 godziny. Schłodzoną do temperatury 18°C zawiesinę wkrapla się do mieszaniny 144 części kwasu siarkowego i 48 części metanolu utrzymując temperaturę 18–20°C, po czym miesza się jeszcze przez 15 minut. Zawartość zobojętnia się bezwodnym węglanem sodowym i sączy. Osad przemywa się naftą, a przesącz poddaje destylacji. Frakcję acetalową zbiera się w temperaturze 58–68°C przy 5–10 mm Hg. Otrzymuje się acetal metylowy acetyloacetaldehydu z wydajnością 55–60% w stosunku do acetonu. Refrakcja około $n = 1,4150$. Do wrzącej mieszaniny złożonej z 160 części metanolu, 15 części stałego wodorotlenku sodowego i 40 części sulfaguanidyny wkrapla się 25 części acetalu.

Zawiesinę utrzymuje się w temperaturze wrze-

nia przez 30 minut, po czym oddestylowuje się z mieszaniny reakcyjnej metanol. Do pozostałości po oddestylowaniu dodaje się 150 ml nasyconego roztworu chlorku sodu i miesza przez 3 godziny w temperaturze –3°C. Osad odfiltrowuje się i przemywa na filtrze małą ilością nasyconego chlorku sodu. Następnie osad rozpuszcza się w wodzie i odfiltrowuje nieprzereagowaną sulfaguanidynę o wysokiej czystości w ilości 13 części po wysuszeniu. Przesącz oczyszcza się węglem aktywnym i wytrąca czystym kwasem solnym. Otrzymuje się 30,63 części sulfamerazyny, co stanowi 92% wydajności teoretycznej licząc w stosunku do sulfaguanidyny.

Przykład II — Do 54 części metanolanu sodu w 480 częściach benzyny o temperaturze wrzenia 70–80°C wkrapla się mieszaninę 60 części acetonu i 66 części mrówczanu metylu. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 50–55°C przez 2 godziny. Schłodzoną do temperatury 18°C zawiesinę wkrapla się do mieszaniny 144 części kwasu siarkowego i 48 części metanolu utrzymując temperaturę 18–20°C, po czym miesza się jeszcze przez 15 minut. Zobojętnia się jak w przykładzie I, przemywa osad benzyną, a przesącz destyluje. W destylacie otrzymuje się metanol potem benzynę, a wreszcie acetal z wydajnością 55–60% w przeliczeniu na aceton. Do mieszaniny złożonej z 40 części sulfaguanidyny, 15 części stałego wodorotlenku sodowego i 180 części izopropanolu dodaje się 25 części acetalu.

Zawiesinę utrzymuje się w temperaturze 80°C przez 0,5 godziny, po czym oddestylowuje się z mieszaniny reakcyjnej izopropanol. Do pozostałości po oddestylowaniu dodaje się 150 ml nasyconego roztworu chlorku sodu i miesza przez 3 godziny w temperaturze –3°C. Osad odfiltrowuje się i przemywa na filtrze małą ilością nasyconego roztworu chlorku sodu. Następnie osad rozpuszcza się w wodzie i odfiltrowuje nieprzereagowaną sulfaguanidynę o wysokiej czystości w ilości 16 części po wysuszeniu. Przesącz oczyszcza się węglem aktywnym i wytrąca czystym kwasem solnym. Odzyskuje się 26,25 części sulfamerazyny, co stanowi 89% wydajności teoretycznej licząc w stosunku do sulfaguanidyny.

Przykład III — Do 54 części metanolanu sodowego w 480 częściach benzenu wkrapla się roztwór 60 części acetonu i 66 części mrówczanu metylu. Mieszaninę utrzymuje się przez 2 godziny w temperaturze 50–55°C. Zawiesinę chłodzi się do temperatury 18–20°C i wkrapla do mieszaniny 144 części kwasu siarkowego i 48 części metanolu, utrzymując temperaturę 18–20°C, po czym miesza się przez około 15 minut. Zobojętnia się jak w przykładzie I, przemywa osad benzenem i przesącz oddestylowuje. W przedgonie oddestylowuje się przede wszystkim benzen, a potem acetal z wydajnością 55–60% w przeliczeniu na aceton.

Do mieszaniny złożonej z 40 części sulfaguanidyny, 15 części stałego wodorotlenku sodowego i około 160 części etanolu dodaje się 25 części

acetalu. Zawiesinę utrzymuje się w temperaturze około 78°C przez 0,5 godziny, po czym oddestylowuje się z mieszaniny reakcyjnej etanol. Do pozostałości po oddestylowaniu dodaje się 150 ml nasyconego roztworu chlorku sodu i miesza przez 3 godziny w temperaturze -3°C. Osad odfiltrowuje się i przemywa na filtrze małą ilością nasyconego roztworu chlorku sodu. Następnie osad rozpuszcza się w wodzie i odfiltrowuje nieprereagowaną sulfaguanidynę o wysokiej czystości w ilości 12 części po wysuszeniu. Przesącz oczyszcza się węglem aktywnym i wytrąca czystym kwasem solnym. Otrzymuje się 31,08 części sulfamerazyny, co stanowi 90% wydajności teoretycznej licząc w stosunku do sulfaguanidyny.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 2-(p-aminobenzenosulfonamido)-4-metylopirymidyny przez reakcję acetonu i mrówczanu metylu w obecności metanolanu sodu, w środowisku rozpuszczalnika organicznego, następnie przeprowadzenie otrzymanej soli sodowej formyloacetonu z mieszaniną kwasu i metanolu w acetal metylowy acetaldehydu, który poddaje się cyklizacji z sul-

faguanidyną znamienny tym, że reakcję otrzymywania soli sodowej formyloacetonu prowadzi się w środowisku nafty o temperaturze wrzenia 190—200°C lub w środowisku węglowodorów obojętnych o temperaturze wrzenia w granicach 70—90°C, po czym sól tę przeprowadza się w acetal metylowy acetaldehydu za pomocą mieszaniny kwasu siarkowego i metanolu w stosunku wagowym 144:48, a następnie wydzielony acetal poddaje się cyklizacji z sulfaguanidyną w obecności niższego alkoholu i wodorotlenku sodu, po czym po oddestylowaniu środowiska reakcji do pozostałości dodaje się ochłodzony nasycony roztwór chlorku sodu, którym przemywa się wydzieloną sól sodową 2-(p-aminobenzenosulfonamido)-4-metylopirymidyny, a otrzymany osad rozpuszcza się w wodzie, oczyszcza węglem aktywnym i działaniem czystego kwasu solnego wytrąca 2-(p-aminobenzenosulfonamido)-4-metylopirymidynę.

2. Sposób według zastrz. 1 znamienny tym, że otrzymywanie soli sodowej formyloacetonu prowadzi się w temperaturze 50—55°C w ciągu 2 godzin.