

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



OHAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

218384

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 143/46

(22) Přihlášeno 02 04 81
(21) (PV 2475-81)

(40) Zveřejněno 25 06 82

(45) Vydáno 15 02 85

(75)

Autor vynálezu

NOVÁČEK ALOIS doc. ing. DrSc., SEDLÁČKOVÁ VENUŠE ing.,
KRÁL ZDENĚK, ÚSTÍ nad Labem, HORÁČEK LADISLAV ing.,
SIMEK PETR ing., PRAHA.

(54) Způsob výroby vápenaté soli 2,5-dihydroxybenzensulfonové kyseliny

1

2

Vynález se týká způsobu výroby vápenaté soli 2,5-dihydroxybenzensulfonové kyseliny, klinicky používaného venofarmaka, a to reakcí benzochinonu s dvojsiřičitanem sodným nebo draselným v prostředí vodného ethanolu, rozkladem získané sodné nebo draselné soli kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové v alkoholickém roztoku plyným chlorovodíkem a neutralizací surové kyseliny uhličitánem, kyslíčnickem nebo hydroxidem vápenatým a krystalizací surové vápenaté soli z vody, s přísadou odbarvovacích činidel, např. dithioničnanu sodného.

Vynález se týká způsobu výroby vápenaté soli 2,5-dihydroxybenzensulfonové kyseliny, klinicky používané jako venofarmakum (cirhóza, hypertenze, arterioskleróza, difúzní krvácení, pooperační kapilární krvácení atd.) pod různými obchodními názvy.

Dosud známé způsoby výroby soli kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové je možno zhruba rozdělit do dvou skupin. Prvá skupina zahrnuje reakce substituční, druhá adiční.

Z první skupiny je známa reakce kyseliny 2,5-dichlorbenzensulfonové s hydroxidem sodným při 200 °C (DRP č. 284 533; C. 1915, 11, 168). Do této skupiny je možno zařadit přípravu volné kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové zahříváním 1 dílu hydrochinonu a 8 dílů směsi koncentrované a dýmavé kyseliny sírové při 50 °C (Seyda, Chem. Ber. 16, 688, 693; Hesse, J. Liebig's Ann. Chem. 114, 301).

Druhá skupina je značně početnější a zahrnuje v podstatě adici hydrogensulfitů (amonného, draselného, sodného a vápenatého) na chinon.

Příprava amonné soli kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové je popsána ve francouzském pat. č. M 6163 (Chem. Abstr. 71, 128 752 c). Pracuje se při 0 °C přikapáváním nasyceného roztoku hydrogensulfitu amonného do alkoholického roztoku chinonu a produkt se izoluje ze zahuštěného roztoku.

Přípravu vápenaté soli kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové popisuje francouzský pat. č. 77 958. Pracuje se v prostředí ether—voda s nasyceným roztokem hydrogensulfitu vápenatého při teplotě −5 až 5 °C. Na analogickém principu je založena reakce chinonu se siřičitanem sodným (Pinnow, J. prakt. Chem. 89, 541; Dodgson, J. Chem. Soc. 105, 2441).

Poněkud modifikovaný je postup z hydrochinonu a siřičitanu sodného za přítomnosti kyslíku (kyslík přednostně oxiduje hydrochinon na chinon) (Pinnow, C. 1912, 11, 1601; 1914, 1102). Je chráněna i řada analogickým či modifikovaných postupů (čs. patentu č. 112 261, 140 525, 114 162 a 188 142).

Výrobní postupy první skupiny, které jsou založeny na substitučních (elektrofilních, nukleofilních) reakcích jsou nevýhodné tím, že pracují buď při vysokých teplotách nebo v autoklávech, či manipulují s agresivními chemikáliemi, jako je dýmavá kyselina sírová apod. Obtížné jsou za těchto podmínek izolec a čištění finálních látek. Výrobní zařízení je nákladné a poměrně rychle se opotřebuje.

Druhá skupina výrobních postupů, která je založena na adičních reakcích hydrogensulfitů na chinon, je provozně schůdnější a nevyžaduje složité zařízení. Přes tyto nesporné výhody jsou zmíněné postupy zatíženy některými nedostatky, které vedou k

nižším výtěžkům, zhoršené kvalitě a tím k obtížnému čištění a izolaci čistých látek. Jak bylo experimentálně zjištěno, vadí při těchto reakcích již malá množství siřičitanů, která jsou vždy v používaných hydrogensulfitech přítomna. Adice pak není jednoznačná a probíhá vždy vedlejší reakce redukční, při které vzniká hydrochinon. Kromě toho vzniká při těchto reakcích též další nežádoucí vedlejší produkt, a to kyselina 2,5-dihydroxy-1,4-benzendisulfonová.

Jak bylo dále zjištěno, ještě větší potíže jsou s přípravou čistého roztoku hydrogensulfitu vápenatého. Roztoky lze připravit pouze ve značně zředěném stavu (kolem 8 % hmot.) a také za těchto okolností se postupně vylučuje nerozpustný siřičitan vápenatý. Naopak za přítomnosti přebytkového volného kyslíčnicku siřičitého nastává též redukce chinonu na hydrochinon. Z těchto důvodů je přímá příprava vápenaté soli kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové adicí hydrogensulfitu vápenatého na chinon nevýhodná.

Pro přípravu vápenaté soli kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové jsou popsány ještě dva postupy (čs. pat. č. 140 525), a to transformace odpovídající draselné soli kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové reakcí s chloristanem a chloridem vápenatým.

První způsob, který je založen na rozdílné rozpustnosti chloristanu draselného a vápenaté soli kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové, neprobíhá jednoznačně. Jak bylo zjištěno, přechází chloristan draselný z části do roztoku vápenaté soli této kyseliny, takže se finální produkt obtížně čistí. Rovněž z bezpečnostních důvodů (možnost exploze chloristanů, manipulace s kyselinou chloristou) je tento způsob pro větší výrobu nevhodný. Kromě toho i ekonomické důvody mluví v neprospěch tohoto postupu.

Druhý způsob, který používá k transformaci draselné soli kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové chloridu vápenatého je sice zdánlivě jednoduchý, avšak při jeho ověřování nebylo dosaženo výsledků, uvedených v citovaném patentu. Reakce probíhá pouze z části, rozdělení směsi je prakticky nemožné.

Izolace a čištění soli kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové a zvláště pak soli vápenaté je jedním z klíčových problémů výrobního postupu. V řadě citovaných prací jsou příslušné údaje velmi stručné nebo vůbec chybí. Je však například popsán způsob čištění vápenaté soli kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové z 80% ethanolu, filtrací s uhlím a zahuštěním na malý objem. Stejný pramen uvádí izolaci vápenaté soli této kyseliny zahuštěním vodných roztoků za vakua a vysrážením směsí ethanolu s etherem v poměru 1 : 1 (čs. pat. č. 140 525).

Experimentálně bylo ověřeno, že tyto způsoby čištění jsou nedokonalé a značně ztrá-

tové, pokud se má získat chromatograficky čistá látka.

Nedostatky a nevýhody známých postupů odstraňuje způsob výroby vápenaté soli 2,5-dihydroxybenzensulfonové kyseliny z benzochinonu podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se nejprve reakcí benzochinonu s dvojsiřičitanem sodným nebo draselným, v molárním poměru 1,0 : 0,8 v prostředí vodného ethanolu v koncentraci 92,0 až 99,5 % obj., s výhodou 94,0 až 96,0 % obj., při teplotě od -5 do 5 °C, připraví sodné nebo draselná sůl kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové, která se izoluje a potom v prostředí alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou methanolu nebo ethanolu, rozkládá při teplotě 20 až 30 °C plyným chlorovodíkem, po oddělení vyloučené anorganické soli se roztok odpaří k suchu a získaná surová kyselina 2,5-dihydroxybenzensulfonová se ve vodném prostředí reakcí s uhlíčitanem, kyslíčnickem nebo hydroxidem vápenatým převádí na vápenatou sůl, která se izoluje a čistí krystalizací.

Reakce benzochinonu s dvojsiřičitanem sodným nebo draselným se účelně provádí v padesátinásobném hmotnostních přebytku vodného ethanolu, vztaženo na hmotnost výchozího benzochinonu.

Za uvedených podmínek se sodná nebo draselná sůl kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové získá ve vysokém výtěžku a velmi dobré kvalitě. Vhodně zvolené množství ethanolu dovoluje získat dobré výsledky i bez zahušťování ethanolického roztoku, což umožňuje dokonalé oddělení malých množství barevných nečistot, které zůstanou po odsátí produktu v matečných loužích.

Způsob podle vynálezu je významný dále tím, že používané dvojsiřičitany na rozdíl od hydrogensulfitů neobsahují siřičitany a proto adice probíhá jednoznačně. Bylo to prokázáno analýzou matečných louhů, ve kterých bylo zjištěno jen minimální množství vedlejších produktů (hydrochinon). Kyselina 2,5-dihydroxy-1,4-benzendisulfonová jako vedlejší produkt nebyla prokázána, přesto, že z důvodů vyšších výtěžků bylo pracováno s přebytkem dvojsiřičitanů.

V dalším stupni výroby způsobem podle vynálezu se rozklad sodné nebo draselné soli kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové plyným chlorovodíkem v alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku provádí při hmotnostním poměru soli k alkanolu 1 : 6 až 1 : 8. Při dodržování přiměřené teploty (20 až 30 °C) se vyloučené chloridy alkalických kovů v uvedeném množství použitého alkoholu minimálně rozpouštějí, což usnadňuje jejich oddělení z roztoku volné kyseliny.

Tento roztok se dále zpracovává tak, že se za mírného vakua vodní vývěvy odpaří k suchu. Získaný odparek se zředí vypočteným množstvím vody a zneutralizuje uhlíčitanem nebo hydroxidem vápenatým na pH 4,5 až 5,0. Výhodnější je použití uhlíčitanu

vápenatého, který se přidá po dosažení potřebné hodnoty pH ještě asi v přebytku 3 proc. teorie. Přebytečný uhlíčitan vápenatý zachytí na svém povrchu nečistoty. K roztoku se přidá dále malé množství dithioničnanu sodného k odstranění zbarvení. Po filtraci se roztok odpaří za vakua vodní vývěvy k suchu.

Krystalizace surové vápenaté soli kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové (odparku z předešlé operace) se provádí nejlépe z vodného roztoku nasyceného za horka [hmotnostní poměr asi 3 : 1], opět za přísady dithioničnanu sodného a směsi etheru, ethanolu a kyseliny octové v objemovém poměru 10 : 4 : 1, jež se přidá po ochlazení roztoku na teplotu okolo 10 °C v trojnásobném hmotnostním přebytku. Po rozmíchání se vyloučená látka odsaje, promyje uvedenou směsí rozpouštědel a vysuší na obsah vlhkosti, odpovídající 1 mol krystalové vody.

Uvedený postup čištění je výhodný tím, že jím lze získat konečný produkt obvykle již bez dalšího opakovaného čištění v předepsané čistotě s dobrými výtěžky. Podstata čištění spočívá v tom, že dithioničnan sodný redukuje fialově zbarvenou chinoidní strukturu na světle žlutou strukturu normální. Do zmíněné směsi rozpouštědel přecházejí nečistoty. Přítomná kyselina octová zabraňuje oxidaci vzdušným kyslíkem na chinoidní strukturu.

Způsob podle vynálezu zaručuje oproti dosud známým postupům dosažení dobrých výtěžků i kvality produktu a umožňuje tak průmyslovou výrobu ve velkém měřítku.

Podrobnosti způsobu podle vynálezu jsou patrné z následujících příkladů provedení, které způsob podle vynálezu pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklad 1

K roztoku 17,7 g (0,163 mol) benzochinonu v 1147 ml ethanolu, ochlazenému na teplotu 0 až -2 °C, byl přikapán během 20 minut roztok 24,71 g (0,13 mol) dvojsiřičitanu sodného ve 48,5 ml vody. Při uvedené teplotě bylo mícháno 1 h a pak 1 h při teplotě místnosti. Vyloučený produkt byl odsát a promyt 80 ml ethanolu. Po vysušení při 80 °C bylo získáno 31,8 g (91,96 % teorie) sodné soli kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové. K takto získanému produktu bylo přidáno 300 ml ethanolu nebo methanolu a do vzniklé suspenze byl uváděn plyný chlorovodík do nasycení (asi 2 h) za mírného chlazení na teplotu 20 až 30 °C.

Po této době byla suspenze ochlazená na 5 °C a vyloučený chlorid sodný byl odsát. Filtrát byl odpařen za mírného vakua vodní vývěvy k suchu. K úplnému odstranění chlorovodíku byl odparek odpařen ještě 2× k suchu s 30 ml ethanolu nebo methanolu.

Odparek byl rozpuštěn ve 100 ml vody a postupně bylo přidáno 8 g (0,08 mol) uhličitanu vápenatého do pH 5 (přebytek).

Suspenze byla poté odbarvena přidavkem 0,05 g dithioničnanu sodného. Přebytečný uhličitan vápenatý byl odsát a filtrát byl za vakua vodní vývěvy odpařen k suchu. Odparek byl rozpuštěn zahřátím v 10 ml vody a ponechán krystalovat. Po vychlazení na 5 stupňů Celsia byla vyloučená látka odsáta a promyta 10 ml vychlazené směsi etheru s ethanolem a kyselinou octovou (10 : 4 : 1) a vysušena při 80 °C. Matečné louhy byly odpařeny ve vakuu k suchu. Odparek byl za horka rozpuštěn v 5 ml vody a po postupném ochlazení na 5 °C bylo k vylouče-

né látce přidáno 10 ml výše uvedené směsi rozpouštědel. Vyloučená látka byla odsáta a promyta toutéž směsí. Matečné louhy byly zpracovány analogicky jako v předchozím případě. Celkem bylo získáno 15 g chromatograficky čisté vápenaté soli kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové.

Příklad 2

Analogický postup jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že místo dvojsiřičitanu sodného bylo použito 28,9 g (0,13 mol) dvojsiřičitanu draselného. Výtěžek 14,1 g produktu vyhovující kvality.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby vápenaté soli 2,5-dihydroxybenzensulfonové kyseliny z benzochinonu, vyznačující se tím, že se nejprve reakcí benzochinonu s dvojsiřičitanem sodným nebo draselným, v molárním poměru 1,0 : 0,8, v prostředí vodného ethanolu v koncentraci 92,0 až 99,5 % obj., s výhodou 94,0 až 96,0 % obj., při teplotě od -5 do 5 stupňů Celsia, připraví sodná nebo draselná sůl kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové, která se izoluje a potom v prostředí alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou methanolu nebo ethanolu, rozkládá při teplotě 20 až 30 °C plynným chlorovodíkem, po oddělení vyloučené anorganické soli se roztok odpaří k suchu a získaná surová kyselina 2,5-dihydroxybenzensulfonová se ve vodném prostředí reakcí s uhličitanem, kyslíčnickem nebo hydroxidem vápenatým převádí na vápenatou sůl, která se izoluje a čistí krystalizací.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce benzochinonu s dvojsiřičitanem sodným nebo draselným provádí v padesátinásobném hmotnostním přebytku vodného ethanolu, vztaženo na hmotnost výchozího benzochinonu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se rozklad sodné nebo draselné soli kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové plynným chlorovodíkem v alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku provádí při hmotnostním poměru soli k alkanolu 1 : 6 až 1 : 8.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se krystalizace surové vápenaté soli kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové provádí z vodného roztoku nasyceného při teplotě 92 až 96 °C, v přítomnosti dithioničnanu sodného a po přidavku směsi etheru, ethanolu a kyseliny octové v objemovém poměru 10 : 4 : 1.