

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

241843
(11) (B1)

[22] Přihlášeno 05 11 84
[21] (PV 8343-84)

[40] Zveřejněno 22 08 85

[45] Vydáno 15 09 87

[51] Int. Cl.⁴
C 07 C 143/46
//A 61 K 31/185
(A 61 K 31/185,
31/05)

[75]
Autor vynálezu

HRADIL PAVEL ing., ÚSTÍ nad Labem; KIRSCHDORF EMIL ing., DĚČÍN;
NOVÁČEK ALOIS doc. ing. DrSc., ÚSTÍ nad Labem

[54] Způsob výroby 2,5-dihydroxybenzensulfonanu vápenatého

1

2

2,5-Dihydroxybenzensulfonan vápenatý se připravuje reakcí adičních sloučenin ketonů nebo aldehydů s hydrogensířičitanem vápenatým a 1,4-benzochinonem. Reakce se provádí v homogenní nebo heterogenní fázi, přičemž 1,4-benzochinon je s výhodou rozpuštěn v chlorovaných alifatických uhlovodících nebo v alkylesterech alkanových kyselin. 2,5-Dihydroxybenzensulfonan vápenatý se používá jako venofarmakum.

Vynález řeší způsob výroby 2,5-dihydroxybenzensulfonanu vápenatého, který se pod různým obchodním označením používá jako důležité venofarmakum.

Pro přípravu 2,5-dihydroxybenzensulfonanu je známo několik způsobů. K nejstarším patří reakce hydrogensířičitanu vápenatého s roztokem 1,4-benzochinonu v diethyletheru. Po ukončení reakce je vodná vrstva zahušťena a odparek překrystalován. Výsledný produkt je růžové barvy a je získáván ve výtěžku 46 % hmotnostních (GB pat. č. 1 124 390; FR m. pat. č. 6 163).

Další známý způsob vychází z 1,4-benzochinonu, který reakcí s kyselinou chlorotrioxosírovou v thionylchloridu poskytuje po neutralizaci oxidem vápenatým 2,5-dihydroxybenzensulfonan vápenatý (SU AO č. 645 561).

Jiná výroba vychází z 2,5-dihydroxybenzensulfonanu draselného, který je podvojnou záměnou převeden na 2,5-dihydroxybenzensulfonan vápenatý. Jako srážecí činidlo je používán chloristan vápenatý (ES pat. č. 335 945).

Novější postupy vychází z 1,4-benzendiolu, který je sulfonován na kyselinu 2,5-dihydroxybenzensulfonovou a ta je neutralizována oxidem vápenatým nebo uhličitánem vápenatým (DOS č. 2 733 955; SU AO číslo 645 561 a 652 887; ES pat. č. 512 680, a číslo 491 837; RO pat. č. 70 186 a 69 190; DD pat. č. 141 924).

Jinou možnost představuje reakce 1,4-benzochinonu s disiřičitanem sodným v ethanolu za vzniku 2,5-dihydroxybenzensulfonanu sodného, který je v prostředí ethanolu převáděn plynným chlorovodíkem na kyselinu 2,5-dihydroxybenzensulfonovou, která po neutralizaci uhličitánem vápenatým a následně krystalizací poskytuje 2,5-dihydroxybenzensulfonan vápenatý ve 25% výtěžku (CS AO č. 218 384).

Z uvedených způsobů přípravy 2,5-dihydroxybenzensulfonanu vápenatého je způsobu podle vynálezu nejbližší adice hydrogensířičitanu vápenatého na 1,4-benzochinon.

Nevýhodou tohoto způsobu je špatná stabilita hydrogensířičitanu vápenatého v neutrálním roztoku a s tím související nižší výtěžky adice. Při delším stání z roztoku uniká oxid siřičitý a vypadává siřičitan vápenatý, což způsobuje změnu složení činidla a tím ztěžuje skladování. Také použití diethyletheru jako rozpouštědla 1,4-benzochinonu přináší řadu obtíží, zejména v požární oblasti.

Adice kyseliny chlorotrioxosírové na 1,4-benzochinon omezuje sice možnost redukce, ale vyžaduje nutnost speciálních zařízení pro práce s vysoce korozivními a nebezpečnými látkami. Nepřímá metoda, kde je využíváno jako srážecího činidla chloristanu vápenatého je náročná zejména na bezpečnost práce, protože chloristany jsou velmi energická oxidační činidla a při práci s nimi hrozí nebezpečí výbuchu.

Výroba 2,5-dihydroxybenzensulfonanu vápenatého přes sodnou sůl kyseliny 2,5-dihydroxybenzensulfonové je náročná zejména z hlediska regenerace velkého množství ethanolu v prvním stupni, korozní náročnosti ethanolického chlorovodíku ve druhém stupni a nutnosti mnohonásobného vracení matečných louhů ve třetím stupni.

Celá výroba je velmi pracná a zatížená velkým množstvím odpadů. Postupy vycházející z 1,4-benzendiolu, jsou výhodnější z hlediska ceny 1,4-benzendiolu, ale jejich velkou nevýhodou je, že poskytují znečištěné produkty, které se jen velmi obtížně čistí.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob výroby 2,5-dihydroxybenzensulfonanu vápenatého z 1,4-benzochinonu podle vynálezu, který se vyznačuje tím, že na 1,4-benzochinon se při pH 1,5 až 9 a v rozmezí teplot -15 až $+100$ °C působí za přítomnosti vody 1-hydroxysulfonanem vápenatým, přičemž výchozí karbonylová sloučenina pro uvedený 1-hydroxysulfonan vápenatý má teplotu varu do 220 °C a je schopna adičně reagovat s hydrogensířičitanem vápenatým na karbonylové skupině, a 2,5-dihydroxybenzensulfonan vápenatý se z reakční směsi izoluje.

Způsob podle vynálezu se dále vyznačuje tím, že se reakce provádí v heterogenní fázi v prostředí chlorovaných alifatických uhlovodíků o počtu atomů uhlíku C_1 až C_4 nebo alkylesterů alkanových kyselin o počtu atomů uhlíku C_1 až C_4 a teplotě varu do 180 °C a vody, kdy se na 1,4-benzochinon působí při teplotě -5 až $+5$ °C 2-hydroxy-2-propansulfonanem vápenatým při pH 4 až 6 za přítomnosti uhličitánu vápenatého.

1-Hydroxysulfonan vápenatý používaný podle vynálezu se připraví buď ve vodném roztoku přímo reakcí odpovídajícího aldehydu, či ketonu s hydrogensířičitanem vápenatým nebo reakcí vodného roztoku či emulze odpovídajícího aldehydu nebo ketonu s oxidem siřičitým a následnou či současnou neutralizací oxidem vápenatým nebo uhličitánem vápenatým; 1-hydroxysulfonan vápenatý může být také připraven samostatně a potom rozpuštěn ve vodě.

K vodnému roztoku 1-hydroxysulfonanu vápenatého je za míchání přidáván roztok 1,4-benzochinonu. Je možné také opačné uspořádání, kdy je k roztoku 1,4-benzochinonu přidáván vodný roztok 1-hydroxysulfonanu vápenatého.

Během reakce je nutno udržovat pH v rozmezí 1,5 až 9, s výhodou 4 až 6. K tomuto účelu se s výhodou dá použít siřičitan vápenatý, oxid vápenatý, uhličitán vápenatý nebo jejich směs.

1,4-Benzochinon se s výhodou rozpouští v 1,2-dichlorethanu nebo jiných chlorovaných alifatických uhlovodících o počtu atomů uhlíku C_1 až C_4 , jejichž teplota varu je do 180 °C nebo v alkylesterech alkanových

kyselin o počtu atomů uhlíku C₁ až C₄, které mají teplotu varu do 180 °C.

Jako rozpouštědlo 1,4-benzochinonu je možno využít i další rozpouštědla, jako jsou alkanoly, aromáty, ethery, ketony, voda i další. Reakční teplota se podle druhu reagujících látek pohybuje od -15 do +100 °C, s výhodou od -5 do +10 °C. Nadbytečný 1-hydroxysulfonan vápenatý se rozloží buď oddestilováním příslušného aldehydu, či ketonu z reakční směsi za vakua nebo v případě, že je 1-hydroxysulfonan vápenatý připraven z aldehydu či ketonu ve vodě nerozpustného upravením pH do kyselé nebo zásadité oblasti a odextrahováním vyloučeného aldehydu či ketonu.

Výhody postupu podle vynálezu spočívají v tom, že výrobní způsob je jednoduchý, s minimálními nároky na suroviny a energie. Produkt je získáván ve vysokém výtěžku a čistotě. Velkou výhodou používaných 1-hydroxysulfonanů vápenatých je to, že jsou v oblasti neutrálního pH v roztocích stabilní a nerozkládají se, což omezuje možnosti redukce na minimum. Celá technologie je prakticky bezodpadová, protože odpadající produkty lze vrátet zpět do reakce. Další předností způsobu podle vynálezu je zlepšení ekonomiky a zkvalitnění pracovního prostředí.

Následující příklady způsobu podle vynálezu ilustrují, nikoliv omezují.

Příklad 1

K vodnému roztoku 2-hydroxy-2-propan-sulfonanu vápenatého připraveného reakcí 10 g uhlíčitanu vápenatého, 20 g 2-propanonu a 60 ml vody s oxidem siřičitým je po přidavku 5 g uhlíčitanu vápenatého přidáván roztok 10 g 1,4-benzochinonu v 60 ml 1,2-dichlorethanu.

Teplota při reakci se udržuje v rozmezí od -2 do 0 °C. Po ukončení reakce se bezbarvá organická vrstva oddělí a vodná vrstva se zahřívá s 5 g uhlíčitanu vápenatého na 60 °C po dobu 2 hodin. Vyloučená sraženina se odfiltruje a vodný roztok se zahustí ke krystalizaci, zfiltruje a nechá krystalovat.

Vyloučené krystaly se odsají a promývají směsí ethylacetátu a ethanolu v poměru 5 : 1 objemově. Matečné louhy se opět zahustí ke krystalizaci a zpracovávají se jako původní produkt. Po celou dobu je nutno pracovat za nepřístupu vzduchu. Výtěžek adice je 19,5 g surového 2,5-dihydroxybenzensulfonanu vápenatého, což je 97,5 % teorie. Celkový výtěžek je 14 g čistého 2,5-dihydroxybenzensulfonanu vápenatého, což je 70 % teorie. Produkt je chromatograficky čistý, teplota rozkladu je 250 °C.

Příklad 2

Ke směsi 5 g uhlíčitanu vápenatého a roz-

toku 10 g 1,4-benzochinonu v 100 ml ethylacetátu je přikapáván roztok 55 g 1-hydroxy-1-cyklopentansulfonanu vápenatého ve 120 ml vody. Teplota při reakci je udržována v rozmezí 0 až 5 °C. Po ukončení reakce se organická vrstva oddělí. Vodná vrstva je za teploty místnosti tři hodiny míchána s 6 g oxidu vápenatého. Potom je oxidem uhlíčitým upraveno pH na 5,5 a sraženina je odfiltrována.

Cyklopentanon je z vodné vrstvy odestrahován do 100 ml ethylacetátu. Vodná vrstva je vakuově zahuštěna ke krystalizaci a dále zpracována jako v příkladě 1. Výtěžek adice je 17 g surového 2,5-dihydroxybenzensulfonanu vápenatého, což představuje 42,5 % teorie.

Příklad 3

K nasycenému roztoku 60 g α -hydroxy- α -toluensulfonanu vápenatého byl přidáván roztok 10 g 1,4-benzochinonu v 60 ml 1,2-dichlorethanu, za přítomnosti 7 g uhlíčitanu vápenatého.

Reakční teplota se udržuje v rozmezí -5 až +5 °C. Po ukončení reakce je organická vrstva oddělena a pH vodné vrstvy je upraveno 10 ml koncentrované kyseliny sírové na 0. Sraženina je odfiltrována, oxid siřičitý je odstraněn vakuově a benzaldehyd je odextrahován do 100 ml ethylacetátu. Potom je pH vodné vrstvy upraveno uhlíčitěm vápenatým na 5,5.

Vodná vrstva je dále zpracovávána analogickým způsobem jako v příkladě 1. Výtěžek adice je 18 g, což je 90 % teorie, výtěžek čistého produktu je 11 g, což je 55 % teorie.

Příklad 4

Ke směsi 26,4 g 3-hydroxy-2-butanonu, 100 ml vody a 30 g uhlíčitanu vápenatého je uváděn oxid siřičitý až do rozpuštění uhlíčitanu vápenatého. K reakční směsi je přidáno 7 g uhlíčitanu vápenatého a za míchání přikapáván roztok 10 g 1,4-benzochinonu v 60 ml trichlormethanu.

Reakční teplota se udržuje v rozmezí od -5 do +5 °C. Dále se produkt zpracovává jako v příkladu 1. Výtěžek adice je 18 g surového 2,5-dihydroxybenzensulfonanu vápenatého, což je 85 % teorie. Výtěžek čistého produktu je 9 g, což je 45 % teorie.

Příklad 5 až 12

Další příklady jsou shrnuty v následující tabulce. Postup zpracování je analogický jako v předchozích příkladech. Navážka 1,4-benzochinonu je 10 g.

Příklad	7			8			
	Reakční teplota (°C)	pH	výchozí karboxylová sloučenina	množství vody (ml)	množství rozpouštědla 1,4-benzochi- nonu	výtěžek čistého produktu (g)	(%)
1	2	3	4	5	6	7	8
5	0 až 10	5	30 g 3-oxobu- tyronitrilu	50	250 ml toluenu	8	40
6	20 až 25	5	40 g formal- dehydu	70	30 ml metha- nolu	4	20
7	90 až 100	5	30 g 2,5-he- xandionu	50	400 ml 1-buta- nolu	6	30
8	-15 až -10	1,5 až 3	15 g 2,4-penta- dionu	20	650 ml ethanolu	6	30
9	0 až 10	5	25 g acetoceta- nu ethylnatého	70	120 ml butyl- butanoátu	10	50
10	0 až 10	7 až 8,5	25 g cyklo- hexanonu	60	250 ml me- thyl-terc.- butyletheru	6	30
11	0 až 10	5	30 g 4-methyl- benzaldehydu	90	90 ml 1-chlor- butanu	9	45
12	0 až 10	5	30 g 1-metho- xy-2-propanu	50	250 ml azeo- tropické směsi methanolu a toluenu	8	40

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2,5-dihydrobenzensulfonanu vápenatého z 1,4-benzochinonu, vyznačující se tím, že na 1,4-benzochinon se při pH 1,5 až 9 v rozmezí teplot -15 až +100 °C působí za přítomnosti vody 1-hydroxysulfonanem vápenatým, přičemž výchozí karboxylová sloučenina pro uvedený 1-hydroxysulfonan vápenatý má teplotu varu do 220 °C a je schopna adičně reagovat s hydrogensířičitanem vápenatým na karboxylové skupině, a 2,5-dihydroxybenzen-sulfonan vápenatý se z reakční směsi izoluje.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se

tím, že se reakce provádí v heterogenní fázi v prostředí chlorovaných alifatických uhlovodíků o počtu atomů uhlíku C₁ až C₄ nebo alkylesterů alkanových kyselin o počtu atomů uhlíku C₁ až C₄ a teplotě varu do 180 °C a vody.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že na 1,4-benzochinon se působí 2-hydroxy-2-propansulfonanem vápenatým za teploty -5 až +5 °C.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí při pH 4 až 6, za přítomnosti uhličitanu vápenatého.