



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 651 834 A5

⑤ Int. Cl.4: C 07 D 473/18

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

<p>⑳ Gesuchsnummer: 5656/82</p> <p>㉑ Anmeldungsdatum: 24.09.1982</p> <p>㉓ Priorität(en): 28.09.1981 JP 56-152155</p> <p>㉔ Patent erteilt: 15.10.1985</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.10.1985</p>	<p>㉗ Inhaber: Kohjin Co., Ltd., Minato-ku/Tokyo-to (JP)</p> <p>㉘ Erfinder: Oka, Hiroshi, Kawasaki-shi/Kanagawa-ken (JP) Miyanaga, Yasufumi, Yatsushiro-shi/Kumamoto-ken (JP)</p> <p>㉙ Vertreter: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

⑤④ **Verfahren zur Reinigung von Guanin.**

⑤⑦ Guanin wird gereinigt durch Auflösen von rohem Guanin in einer konzentrierten wässrigen Lösung eines Alkalimetallhydroxids und Köhlen der resultierenden Lösung. Dadurch fällt Guanin in der Formel eines Alkalimetallsalzes aus, das in der konzentrierten wässrigen Alkalilösung wenig löslich ist. Das Guanin kann man durch Neutralisieren des Metallsalzes mit einer Säure erhalten.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Reinigung von Guanin, dadurch gekennzeichnet, dass man rohes Guanin in einer konzentrierten wässrigen Lösung eines Alkalimetallhydroxids bei erhöhter Temperatur auflöst und die resultierende Lösung zur Ausfällung eines kristallinen Alkalimetallsalzes von Guanin abkühlt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration der wässrigen Lösung eines Alkalimetallhydroxids mindestens 15 Gew.-% beträgt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Reinigung von Guanin, das hochqualitatives Guanin in hoher Ausbeute aus rohem Guanin ergibt.

Guanin ist eine der sogenannten Nukleinsäurebasen und kann auf verschiedenen Gebieten, einschliesslich der Herstellung von Pharmazeutika, eingesetzt werden. Guanin wird beispielsweise nach einem Verfahren hergestellt, das darin besteht, 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin mit Ameisensäure oder dergleichen zu cyclisieren, wie in Berichten 33, 1371, 3035 (1900) beschrieben, nach einem Verfahren, bei dem Guanin hergestellt wird aus einem Arylazocyanacylderivat und Harnstoff, Thioharnstoff, Ameisensäure oder einem Derivat von Ameisensäure, wie in der JA-AS Nummer 20067/1967 (Tokkyo Kokoku) beschrieben und nach einem Verfahren, bei dem 2-Arylazocyanacylguanidin mit Ameisensäure oder einem Ameisensäurederivat unter reduzierenden Bedingungen umgesetzt wird, wie in der JA-OS Nr. 141894/1976 (Tokkyo Kokai) beschrieben. Jedoch enthält bei allen diesen Verfahren das Produkt eine geringe Menge an Nebenprodukten als Verunreinigungen und muss daher gereinigt werden.

Bisher bestand kein günstiges Verfahren zur Reinigung von Guanin und es war kein reines Produkt im gewerblichen Massstab verfügbar.

Für Guanin gibt es keine geeigneten Lösungsmittel ausser starken Säuren und starken Basen. Daher wurde die Reinigung von Guanin im allgemeinen durch Adsorption von Verunreinigungen an einem Adsorbens, wie Aktivkohle, in diesen Lösungsmitteln durchgeführt oder durch Umkristallisieren in der Form eines Mineralsäuresalzes. Jedoch kann eine verbesserte Reinheit nur auf Kosten einer verringerten Ausbeute erzielt werden und es war unmöglich, hochqualitatives Guanin in wirtschaftlicher Weise zu erhalten.

Ein Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Reinigung von Guanin.

Ein weiteres Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur wirtschaftlichen Reinigung von Guanin, das zu hoher Reinheit und zu hohen Ausbeuten führt, durch Gewinnen von Guanin in Form eines Metallsalzes aus rohem Guanin.

Diese und andere Ziele der Erfindung werden in der nachfolgenden Beschreibung erläutert.

Im Rahmen der Erfindung hat es sich gezeigt, dass Guanin die Fähigkeit hat, als wenig lösliches Salz aus einer hochkonzentrierten wässrigen Alkalilösung zu kristallisieren. Basierend hierauf wurde gefunden, dass durch Auflösen von rohem Guanin in einer konzentrierten wässrigen Alkalilösung unter Erwärmen und anschliessendes Kühlen der Lösung ein Alkalimetallsalz von Guanin, das eine wesentlich geringere Menge an Verunreinigungen enthält als bei einem üblichen Reinigungsverfahren, in Form von Kristallen ausgefällt werden kann, wodurch eine Reinigung des rohen Guanins erzielt wird.

Erfindungsgemäss wird ein Verfahren zur Reinigung von Guanin bereitgestellt, das darin besteht, rohes Guanin in

einer konzentrierten wässrigen Lösung eines Alkalimetallhydroxids bei erhöhter Temperatur aufzulösen und die resultierende Lösung zur Ausfällung eines kristallinen Alkalimetallsalzes von Guanin abzukühlen.

Reines Guanin erhält man beispielsweise durch Auflösen des Alkalimetallsalzes in Wasser und Neutralisieren der Lösung mit einer anorganischen oder organischen Säure.

Im folgenden wird die Erfindung genauer beschrieben. Die Basen, die erfindungsgemäss wirksam verwendet werden, sind Alkalimetallhydroxide wie Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid. Es ist günstig, wenn die Konzentration einer wässrigen Lösung eines Alkalimetallhydroxids, das als Lösungsmittel verwendet wird, mindestens 15 Gew.-% beträgt. Wenn die Konzentration weniger als 15 Gew.-% ist, so steigt die Löslichkeit eines Alkalimetallsalzes von Guanin in der wässrigen Alkalilösung an, und die Ausbeute wird verringert.

Rohes Guanin wird in einer konzentrierten wässrigen Alkalilösung bei erhöhter Temperatur, gewöhnlich bei einer Temperatur von etwa 50° bis etwa 90°C, vorzugsweise von nicht weniger als etwa 60°C, gelöst. Die Guaninlösung wird anschliessend zur Kristallisation von Guanin in der Form des Alkalimetallsalzes gekühlt.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann durchgeführt werden durch Auflösen des rohen Guanins und Abkühlen der Lösung als ansatzweise durchgeführtes Verfahren. Es ist auch möglich, das erfindungsgemässe Verfahren kontinuierlich durchzuführen. Werden Auflösung und Ausfällung in einem mehrstufigen Umkristallisationsverfahren durchgeführt, so kann man Guanin hoher Qualität in sehr hoher Ausbeute erzielen, ohne dass andere Reinigungshilfen wie Aktivkohle verwendet werden müssen.

Es ist auch möglich, die Erfindung in Kombination mit einer bekannten Reinigungsverfahrensweise durchzuführen, unter Anwendung eines Adsorbens wie Aktivkohle. So können je nach dem Qualitätsgrad des rohen Guanins diese Verfahrensweisen in verschiedenen Kombinationen angewendet werden.

Die Alkalimetallsalze von Guanin können leicht in Guanin umgewandelt werden, beispielsweise durch Auflösen der Salze in Wasser oder einer geringen Konzentration einer wässrigen Alkalilösung und Neutralisieren mit einer Säure, z.B. mit Mineralsäuren bzw. anorganischen Säuren wie Schwefelsäure und organischen Säuren wie Essigsäure.

Nach dem erfindungsgemässen Verfahren kann Guanin hoher Reinheit in hoher Ausbeute erzielt werden. Das gereinigte Guanin ist sehr weiss. Da das erfindungsgemäss verwendete Lösungsmittel eine wässrige Alkalilösung ist, können die Vorrichtungen aus üblichen Metallmaterialien bestehen, was ebenfalls einen Vorteil bei der industriellen Anwendung des Verfahrens darstellt.

Die folgenden Beispiele dienen zur weiteren Erläuterung der Erfindung, ohne sie zu beschränken.

Beispiel 1

(Synthese von Guanin)

In 200 g Formamid wurden 80 g 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidinsulfat durch Erwärmen bei 160°C während 8 Stunden cyclisiert unter Bildung von 49 g rohem Guanin mit einer Reinheit von 98% (gemessen durch Flüssigkeitschromatographie) und einem Weissgrad von 70%.

(Reinigung von Guanin)

Zu 100 ml einer 20 Gew.-% wässrigen Lösung von Natriumhydroxid wurden 10 g des vorstehend hergestellten rohen Guanins gefügt, und es wurde durch Erwärmen bei 70°C gelöst. Die Lösung wurde anschliessend allmählich auf

eine Temperatur unter 15°C gekühlt, um das Natriumsalz von Guanin (im folgenden als «Guaninsalz» bezeichnet) auszufällen. Nach dem Abtrennen der Kristalle durch Filtrieren enthielt das Filtrat 0,4 g Guanin. Dieses Filtrat wurde verworfen. Die vorstehende Verfahrensweise wird als erste Kristallisation bezeichnet.

Das in der ersten Kristallisation abgetrennte Guaninsalz wurde erneut in einer 20 Gew.-% wässrigen Lösung von Natriumhydroxid unter Erwärmen gelöst und die Lösung wurde gekühlt unter Bildung von Kristallen des Guaninsalzes (zweite Kristallisation). Die Kristalle wurden abgetrennt und das Filtrat wurde als Lösungsmittel für die erste Kristallisation verwendet.

Eine dritte Kristallisation wurde in gleicher Weise wie vorstehend durchgeführt und das Filtrat wurde als Lösungsmittel für die zweite Kristallisation verwendet. Die vorstehenden Kristallisationsverfahren wurden insgesamt in sechs Stufen durchgeführt. Das in der sechsten Kristallisationsstufe gewonnene Guaninsalz wurde mit 30% Schwefelsäure unter Bildung von reinem Guanin neutralisiert.

Wurde die vorstehende Umkristallisationsverfahrensweise in sechs Stufen mehrfach wiederholt, so stellte sich die Zusammensetzung des Kristallisationslösungsmittels in jeder Stufe auf einen beständigen Zustand ein. Die sechsstufige Kristallisation führte im beständigen Zustand zu einer Ausbeute von 9,1 g des reinen Guanins. Die Ausbeute betrug 92%. Das gereinigte Guanin wies eine Reinheit von 99,6% (gemessen durch Flüssigkeitschromatographie) und einen Weissgrad von 94% (gemessen durch ein Spektrophotometer bei 480 nm) auf.

Beispiel 2

In 100 ml einer 20 Gew.-% wässrigen Lösung von Natriumhydroxid wurden unter Erwärmen 10 g rohes Guanin, hergestellt in der gleichen Weise wie in Beispiel 1, gelöst und die Lösung wurde unter Bildung von Kristallen des

Guaninsalzes gekühlt. Die Guaninsalzkristalle wurden durch Filtrieren gewonnen und in 200 ml einer 1 Gew.-% wässrigen Lösung von Natriumhydroxid gelöst. Die Lösung wurde durch Zusatz von 0,3 g Aktivkohle entfärbt und die Kohle wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit einer Säure unter Bildung von 8,4 g reinem Guanin neutralisiert. Die Reinheit betrug 99,5% und der Weissgrad 89%. Die Ausbeute betrug 85%.

Vergleichsversuch

In 200 ml einer 1 Gew.-% wässrigen Lösung von Natriumhydroxid wurden 10 g rohes Guanin, hergestellt in der gleichen Weise wie in Beispiel 1, gelöst und die Lösung wurde mit 1 g Aktivkohle unter Rühren entfärbt. Die Aktivkohle wurde entfernt, und die Lösung wurde mit einer Säure unter Bildung von 7,5 g gereinigtem Guanin neutralisiert. Die Ausbeute betrug 76%. Die Reinheit betrug 99,3% und der Weissgrad 81%.

Beispiel 3

(Synthese von Guanin)

Zu 550 g Formamid wurden 93 g 2-Phenylazocyanacetylguanidin, ein Raney-Nickel-Katalysator, hergestellt aus 14 g einer Legierung, die 48% Nickel und 14 g Aktivkohle enthielt, gefügt. In einen Autoklaven mit einem Wasserstoffdruck von etwa 30 bar (30 kg/cm²) wurde die Reaktion 5 Stunden bei 150°C durchgeführt. Das Formamid wurde unter verringertem Druck abdestilliert und der Rückstand wurde mit Alkali unter Bildung von 52 g rohem Guanin behandelt.

(Reinigung des Guanins)

10 g des erhaltenen rohen Guanins wurden acht Kristallisationsstufen unter den gleichen Bedingungen wie in Beispiel 1 unterzogen unter Bildung von 8,0 g reinem Guanin. Die Reinheit betrug 99,6% und der Weissgrad 87%.