



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

221899

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 28 12 81
(21) (PV 9823-81)

(40) Zveřejněno 27 08 82

(45) Vydáno 15 06 82

(51) Int. Cl.³

C 07 C 101/60
(C 07 C 101/60, 99/12)

(75)
Autor vynálezu

PÍCHA FRANTIŠEK RNDr., BRNO, BĚLUŠA JINDŘICH ing., DOLNÍ LOUČKY,
HRUŠKOVÁ VĚRA RNDr., KAMINSKÁ ZDENA, BORÁK JINDŘICH ing., BRNO

(54) Způsob čištění kyseliny p-(N-methylamino)benzoové

Vynález se týká způsobu čištění kyseliny p-(N-methylamino)benzoové, která je žádanou surovinou pro četné syntézy organických sloučenin, například cytostatika Methotrexat. Podle vynálezu se látka čistí tak, že se na ni působí kyselinou mravenčí, vzniklá kyselina p-(N-methyl-N-formylamino)benzoová se vysráží a izoluje. Dále se promyje organickým rozpouštědlem, hydrolyzuje vodným roztokem hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu, pH roztoku se upraví na danou hodnotu a kyselina p-(N-methylamino)benzoová se izoluje.

Vynález se týká způsobu čištění kyseliny p-(N-methylamino)benzoové vzorce



Kyselina p-(N-methylamino)benzoová s obsahem účinné látky více než 98 % je žádanou surovinou pro četné syntézy organických sloučenin, např. cytostatika Methotrexatu.

Technická kyselina p-(N-methylamino)benzoová obsahuje cca 90 % účinné látky, 5 až 10 % kyseliny p-(N,N-dimethylamino)benzoové a 1 až 5 % kyseliny p-aminobenzoové.

Literatura popisuje čištění technické kyseliny p-(N-methylamino)benzoové nitrosací dusitanem sodným v kyselině chlorovodíkové (Houben J., Schottmüller A.: Ber. 42, 3 739 (1909); Klaus F., Baudisch O.: Ber. 51, 1 036 (1918); Surrey A. R., Hammer H. F.: J. Am. Chem. Soc. 66, 2 127 (1944)). Princip této metody spočívá v tom, že kyselina p-aminobenzoová přechází na ve vodě rozpustnou sůl diazonia, kyselina p-(N,N-dimethylamino)benzoová se dusitanem sodným štěpí na kyselinu p-(N-methylamino)benzoovou nebo s dusitanem sodným vůbec nereaguje a jako oniová sůl přechází do vodného roztoku. Kyselina p-(N-methylamino)benzoová se dusitanem sodným nitrosuje na kyselinu p-(N-methyl-N-nitrosoamino)benzoovou, která se z reakčního prostředí separuje filtrací. Pak následuje hydrolyza nitrososkupiny za vzniku čisté kyseliny p-(N-methylamino)benzoové. Nevýhodou tohoto postupu je omezená rozpustnost kyseliny p-(N-methylamino)benzoové v kyselině chlorovodíkové a technologicky náročná a velmi nepříjemná hydrolyza.

Uvedené nevýhody odstraňuje podle vynálezu způsob čištění kyseliny p-(N-methylamino)benzoové acylací kyseliny p-(N-methylamino)benzoové na derivát kyseliny p-(N-methyl-N-acylamino)benzoové, izolací vzniklého derivátu a jeho hydrolyzou, přičemž se na kyselinu p-(N-methylamino)benzoovou působí kyselinou mravenčí, vzniklá kyselina p-(N-methyl-N-formylamino)benzoová se vysráží například vodou a izoluje, promyje organickým rozpouštědlem, například ethanol, pak se hydrolyzuje vodným roztokem hydroxidu nebo uhličitany alkalickeho kovu, po skončení hydrolyzy se pH roztoku upraví na hodnotu 3 až 4 kyselinou, nejlépe kyselinou chlorovodíkovou a kyselina p-(N-methylamino)benzoová se izoluje.

Formylační reakci poskytuje kyselina p-(N-methylamino)benzoová a kyselina p-aminobenzoová. Kyselina p-(N,N-dimethylamino)benzoová s kyselinou mravenčí nereaguje. Kyselina p-(N,N-dimethylamino)benzoová a kyselina p-(N-formylamino)benzoová jsou dobře rozpustné v organických rozpouštědlech na rozdíl od kyseliny p-(N-methyl-N-formylamino)benzoové.

Výhodou tohoto postupu je jednoduchost, technologická nenáročnost, vysoký výtěžek a kvalita kyseliny p-(N-methylamino)benzoové.

P ř í k l a d

151 g (1 mol) Kyseliny p-(N-methylamino)benzoové a 300 ml kyseliny mravenčí 85% se umístí do sulfonační baňky obsahu 2,5 l, opatřené míchadlem, vodním zpětným chladičem a chlorkaciovým uzávěrem a teploměrem. Reakční směs se zahřívá na olejové lázni při 100 °C 5 hodin za stálého míchání. Po ochlazení na 20 až 30 °C se přilije 1 500 ml studené vody a po důkladném rozmíchání se vyloučená látka odfiltruje, promyje vodou a suší. Potom se rozmíchá ve 400 ml ethanolu a za míchání zahřívá při 60 °C asi 15 minut. Po ochlazení na teplotu místnosti se pevná látka odsaje a promyje dvakrát 100 ml ethanolu. Filtrační koláč se přenesse do kádinky a přidá se 1 500 ml 2 N hydroxidu sodného. Směs se míchá při 50 °C asi 1 hodinu. Vzniklý roztok se ochladí na teplotu místnosti a upraví se pH kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu 3 až 4. Vyloučené bílé krystaly kyseliny p-(N-methylamino)benzoové se odfiltrují nebo odstředí a promyje vodou do neutrální reakce. Suší se do konstantní hmotnosti do teploty 90 °C v inertní atmosféře. Výtěžek 105 g (70 % teorie) kyseliny p-(N-methylamino)benzoové o čistotě min. 98 % (vysokotlaká kapalinová chromatografie).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob čištění kyseliny p-(N-methylamino)benzoové acylací kyseliny p-(N-methylamino)-benzoové na derivát kyseliny p-(N-methyl-N-acylamino)benzoové, izolací vzniklého derivátu a jeho hydrolýzou, vyznačený tím, že se na kyselinu p-(N-methylamino)benzoovou působí kyselinou mravenčí, vzniklá kyselina p-(N-methyl-N-formylamino)benzoová se vysráží například vodou a izoluje, promyje organickým rozpouštědlem, například ethanolem, pak se hydrolyzuje vodným roztokem hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu, po skončení hydrolýzy se pH roztoku upraví na hodnotu 3 až 4 kyselinou, nejlépe kyselinou chlorovodíkovou a kyselina p-(N-methylamino)benzoová se izoluje.