



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 05.VIII.1966 (P 115 983)

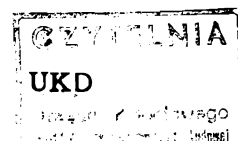
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 15.IV.1970

Kl. 12 p, 6

MKP C 07 d

51/76



Współtwórcy wynalazku: mgr Henryk Marciniak, mgr Marian Scigacz,
mgr Bronisław Kotlarek, Stefan Palacz

Właściciel patentu: Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „Farmapol”
(Spółdzielnia Pracy) Poznań (Polska)

Sposób wytwarzania amidu kwasu pirazynokarboksylowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania amidu kwasu pirazynokarboksylowego, cennego leku o właściwościach tuberkulostatycznych.

Znanych jest kilka sposobów syntezy wymienionego związku, lecz wartość praktyczną przedstawiają te metody, które stosują tani i dostępny dla celów przemysłowych surowiec wyjściowy, mianowicie kwas pirazyno-2,3-dwukarboksylowy. Mimo wspólnej cechy metody te można podzielić na dwie grupy. Pierwszą grupę stanowią rozwiązania, w których kwas pirazynokarboksylowy nie jest pośrednim półproduktem syntezy, drugą — metody, w których przeprowadza się dekarboksylację kwasu pirazyno-2,3-dwukarboksylowego dochodząc do kwasu pirazynokarboksylowego, albo kwas pirazynokarboksylowy uważany jest za wyjściowy surowiec, a dekarboksylacja za odrębne zagadnienie. Sposób prowadzenia dekarboksylacji podają S. Hall i P. Spoerri J. Am. Chem. Soc. **62** 664 (1940) oraz japoński opis patentowy nr 8187/58.

Do pierwszej grupy należą 3 metody. Pierwsza z nich zgłoszona przez J. Solomons i P. Spoerri J. Am. Chem. Soc. **74** 3618 (1953) oraz R. Delaby, R. Damiens i M. Robba — C. R. Hebd. Seances str. 822 (1958) wprowadza następujący przebieg syntezy: kwas pirazyno-2,3-dwukarboksylowy → bezwodnik kwasu pirazyno-2,3-dwukarboksylowego → monoester metylowy kwasu pirazyno-2,3-dwukarboksylowego → ester metylowy kwasu pirazynokarboksylowego → amid kwasu pirazynokarboksylowego.

2

Druga metoda według opisów patentowych St. Zjedn. Am. nr 2 675 385 i nr 2 780 624 zakłada inny przebieg syntezy: kwas pirazyno-2,3-dwukarboksylowy → dwueter metylowy kwasu pirazyno-2,3-dwukarboksylowego → dwuamid kwasu pirazyno-2,3-dwukarboksylowego → monoamid kwasu pirazyno-2,3-dwukarboksylowego → amid kwasu pirazynokarboksylowego.

Obie metody nie są zbyt korzystne, ponieważ obejmują 3 produkty przejściowe, 5 zasadniczych operacji, w tym dekarboksylację i sublimację w wysokiej próżni, w wyniku czego końcowa wydajność osiąga 70% wydajności teoretycznej.

Trzecia metoda, według opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 2 705 712, polega na ogrzewaniu kwasu pirazyno-2,3-dwukarboksylowego z mocznikiem. W jednej operacji zachodzi jednocześnie monodekarboksylacja i monoamidacja, a końcowy produkt wyodrębnia się ze środowiska przez sublimację. Metoda jest niezwykle prosta lecz nieekonomiczna. W wysokiej temperaturze zachodzą procesy rozkładowe, w wyniku czego uzyskuje się produkt zanieczyszczony z wydajnością 40%.

Metody drugiej grupy rozwiązują w zasadzie zagadnienie syntezy amidu kwasu pirazynokarboksylowego z kwasu pirazynokarboksylowego — autorzy S. Hall i P. Spoerri J. Am. Chem. Soc. **62** 664 (1940), T. Fand i P. Spoerri J. Am. Chem. Soc. **74** 1345 (1952), względnie ograniczają się do podania sposobu przeprowadzenia estru metylowego kwa-

su pirazynokarboksylowego w amid kwasu pirazynokarboksylowego — opisy patentowe: St. Zjedn. Am. nr 2 149 279, niemiecki nr 632 257, brytyjski nr 451 304.

Według znanych metod proces estryfikacji kwasu pirazynokarboksylowego prowadzi się w temperaturze pokojowej, stosując jako katalizator gazowy chlorowodór. Ester metylowy wyodrębnia się ze środowiska poprzez ekstrakcję i oczyszcza za pomocą destylacji próżniowej. Z kolei wyizolowany i przedestylowany ester metylowy kwasu pirazynokarboksylowego rozpuszcza się w bezwodnym metanolu, odrębnie sporządza roztwór gazowego amoniaku w bezwodnym metanolu i miesza oba roztwory metanolowe, uzyskując amid kwasu pirazynokarboksylowego. Deklarowana wydajność odniesiona do użytego kwasu pirazynokarboksylowego wynosi 66,2%.

W metodach stosujących gazowy chlorowodór proces estryfikacji prowadzi się w temperaturze pokojowej, w roztworze metanolu nasyconego gazowym chlorowodrem. W wyższej temperaturze chlorowodór reaguje z metanolem z wytworzeniem chlorku metylu i wody, która z kolei cofa zasadniczy proces estryfikacji.

Stwierdzono, że wydajność estryfikacji w niskiej temperaturze zależy od stężenia chlorowodoru oraz że przy znacznym jego zwiększeniu można otrzymać dobrą wydajność estru kwasu pirazynokarboksylowego. Wykonane dalsze próby w kierunku przeprowadzenia w środowisku reakcji bezpośredniej amonolizy wykazały, że pod wpływem gazowego amoniaku wytrąca się chlorek amonu w takich ilościach, że roztwór zamienia się w papkę, uniemożliwiającą dalsze wysycanie amoniakiem.

Celem dalszych badań było przede wszystkim wyeliminowanie niewygodnego chlorowodoru. W związku z tym działano kwasem siarkowym na krystaliczny kwas pirazynokarboksylowy zawieszony w metanolu.

Biorąc pod uwagę doświadczenia z uprzednio nieudanych prób przeprowadzenia w środowisku reakcji bezpośredniej amonolizy oraz wynikający z tego wniosek, że w przypadku próby bezpośredniego wprowadzenia do środowiska reakcji amoniaku gazowego, wytrąca się duże ilości nierozpuszczalnego w alkoholu metylowym siarczanu amonowego, który będzie przeszkadzał w procesie amonolizy podobnie jak chlorek amonu, postępowano dalej jak w metodzie znanej, tj. wyodrębniono ester kwasu pirazynokarboksylowego przez ekstrakcję, oddestylowanie rozpuszczalnika oraz destylację próżniową.

Wykonane próby działania gazowym amoniakiem na ester rozpuszczony w metanolu wykazały, że wytrącanie amidu następuje bardzo gwałtownie, przy czym już w pierwszej fazie reakcji zaczopowany zostaje otwór wlotowy gazowego amoniaku, co uniemożliwia dalsze prowadzenie amonolizy. Wynikający z tego wniosek również przeczył możliwości bezpośredniego działania amoniakiem na mieszaninę reakcyjną, otrzymaną po estryfikacji kwasu pirazynokarboksylowego w obecności kwasu siarkowego.

Można było przypuszczać, że tworzenie się dużych ilości siarczanu amonowego przyczyni się tyl-

ko do zwiększenia i przyspieszenia zaczopowania otworu wlotowego gazowego amoniaku.

Przypadkowe próby nieoczekiwanie wykazały, że siarczan amonowy nie tylko nie przeszkadza, ale w przypadku tej amonolizy jest doskonałym buforem opóźniającym proces wytrącania się amidu kwasu pirazynokarboksylowego. W związku z tym, według wynalazku można stopniowo wprowadzać wymaganą ilość gazowego amoniaku bez obawy zaczopowania wlotowego otworu amoniaku gazowego. Wytrącanie amidu następuje już po wprowadzeniu całej ilości amoniaku oraz stopniowo. W czasie amonolizy nie następuje trudne do opanowania wydzielanie się znacznych ilości ciepła, jak to ma miejsce w znanych metodach przy mieszaniu dwóch roztworów i gwałtownym wytrąceniu amidu.

Sposobem według wynalazku amid kwasu pirazynokarboksylowego otrzymuje się z surowego kwasu pirazynokarboksylowego, który oczyszcza się przez przeprowadzenie go do wodnego roztworu w postaci soli amonowej, odbarwienie roztworu korzystnie węglem aktywnym, wytrącenie kwasem siarkowym, odwirowanie i wysuszenie. Suchy, oczyszczony kwas pirazynokarboksylowy zawieszony w metanolu, po czym wprowadza się stężony kwas siarkowy w ilości około 18% wagowych w stosunku do oczyszczonego kwasu pirazynokarboksylowego. Następnie roztwór utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu około 3 godzin, schładza do temperatury pokojowej i wprowadza gazowy amoniak w ilości około 22% wagowych w stosunku do oczyszczonego kwasu pirazynokarboksylowego.

Po całkowitym wytrąceniu się amidu kwasu pirazynokarboksylowego odwirowuje się produkt surowy i przekrystalizowuje z wody. Pozostałe przesączce metanolowe i wodne zagęszcza się i po oziębieniu odwirowuje resztę wykryszalowanego amidu, który oczyszcza się przez krystalizację z wody. Odciek z wirówki zakwasza się kwasem siarkowym do wartości pH — 1 i odwirowuje nieprzereagowany kwas pirazynokarboksylowy.

Wydajność amidu otrzymanego sposobem według wynalazku wynosi około 90% w stosunku do wydajności teoretycznej.

Sposób według wynalazku daje poważne korzyści, wynikające z prowadzenia procesu estryfikacji i amonolizy w prosty sposób w jednym reaktorze, ze skrócenia czasu trwania procesu przez wykluczenie wszystkich zabiegów związanych z wyodrębnieniem i oczyszczeniem estru metylowego kwasu pirazynokarboksylowego, z poważnego zwiększenia wydajności amidu z jednoczesnym odzyskiwaniem części kwasu pirazynokarboksylowego, która nie została zestryfikowana. Poważną korzyścią jest również wyeliminowanie groźnego czynnika korozji jakim jest chlorowodór.

Przykład. Surowy osad kwasu pirazynokarboksylowego miesza się z dwukrotną w stosunku do wagi kwasu ilością wody i dodaje wody amoniakalnej do uzyskania wartości pH — 8. Roztwór podgrzewa się do temperatury 80° C, dodaje węgiel aktywny i po odbarwieniu sączy. Przesącz zakwasza się kwasem siarkowym do wartości pH — 1. Wytrącony kwas pirazynokarboksylowy odwirowuje się i suszy. 45 kg suchego kwasu pirazynokarboksylowego, 135 kg metanolu i 8 kg stężonego kwasu

siarkowego ogrzewa się w reaktorze i utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 3 godzin, po czym schładza się do temperatury pokojowej i wprowadza przez bełkotkę 10 kg gazowego amoniaku. Po 12 godzinach odwirowuje się surowy amid kwasu pirazynokarboksylowego i krystalizuje z wody. Przesącze metanolowe i wodne odparowuje się do 1/6 pierwotnej objętości i po kilku godzinach odwirowuje osad amidu. Odciek zakwasza się kwasem siarkowym i po upływie 48 godzin odwirowuje wytrącony kwas pirazynokarboksylowy. Wydajność procesu łącznie z odzyskaniem kwasu pirazynokarboksylowego wynosi do 96% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania amidu kwasu pirazynokarboksylowego przez estryfikację kwasu pirazynokarboksylowego za pomocą metanolu w obecności kwasu mineralnego oraz następną amonolizę estru metylowego kwasu pirazynokarboksylowego za pomocą amoniaku, **znamienny tym**, że oczyszczony kwas pirazynokarboksylowy zawieszają się w metanolu, do którego wprowadza

się stężony kwas siarkowy w ilości około 18% wagowych w stosunku do oczyszczonego kwasu pirazynokarboksylowego, po czym roztwór utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu około 3 godzin, schładza do temperatury pokojowej i wprowadza gazowy amoniak w ilości około 22% wagowych w stosunku do oczyszczonego kwasu pirazynokarboksylowego, a następnie po całkowitym wytrąceniu się amidu kwasu pirazynokarboksylowego odwirowuje się produkt surowy i przekrystalizowuje z wody, przy czym przesącze metanolowe i wodne zagęszcza się i po oziębieniu odwirowuje resztę wykrystalizowanego amidu, który oczyszcza się przez krystalizację z wody, po czym z odcieku wytrąca się przez zakwaszenie nieprzereagowany kwas pirazynokarboksylowy.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek wyjściowy stosuje się kwas pirazynokarboksylowy oczyszczony przez przeprowadzenie surowego produktu do wodnego roztworu w postaci soli amonowej, odbarwienie roztworu, korzystnie węglem aktywnym, wytrącenie kwasem siarkowym, odwirowanie i wysuszenie.