



AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21)	WP C 07 C / 298 276 7	(22)	23.12.86	(45)	16.11.88
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	VEB Arzneimittelwerk Dresden, Wilhelm-Pieck-Straße 35, Radebeul, 8122, DD
(72)	Niegel, Harald, Dr. Dipl.-Chem.; Meyer, Hans-Peter, Dipl.-Ing.; Lorenz, Dieter; Vahl, Gudrun, Dipl.-Chem.; Nauwald, Gunter, Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von p-Acetylsulfanilylharnstoff

(55) p-Acetylsulfanilylharnstoff, alkalische Kondensationsmittel, Prontylamid, Harnstoff, Alkalihydroxide, Carbonate, inerte organische Lösungsmittel, Umweltschutz

(57) Verfahren zur Herstellung von p-Acetylsulfanilylharnstoff. Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von p-Acetylsulfanilylharnstoff in verbesserter Qualität, Quantität und in bezug auf den Umweltschutz in günstigerer Variante. Die Aufgabe wird gelöst, indem man mittels alkalischer Kondensation Prontylamid mit Harnstoff und Alkalihydroxiden bzw. Carbonaten in einem bestimmten Verhältnis in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels bzw. von Wasser bei einer Temperatur von $> 120^{\circ}\text{C}$ bis 150°C umsetzt.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von p-Acetylsulfanilylharnstoff durch Umsetzen von Prontylamid, Harnstoff und einem alkalischen Kondensationsmittel bei Temperaturen von $> 120^{\circ}\text{C}$ unter Verwendung reaktionsinertter Lösungsmittel, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Lösungsmittel Glykole, Polyglykole, Dimethylformamid oder Wasser oder Gemische dieser Lösungsmittel eingesetzt werden und daß das Verhältnis der Ausgangsstoffe Prontylamid zu alkalischem Kondensationsmittel 1:0,1 bis 1:5 und Prontylamid zu Harnstoff 1:0,3 bis 1:2 beträgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als alkalisches Kondensationsmittel Alkalihydroxid bzw. Alkalicarbonat eingesetzt wird.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Glykole bzw. Polyglykole Ethylenglykol, Propylenglykol, Diethylenglykol und/oder Triethylenglykol bzw. Polyethylenglykol oder Polypropylenglykol eingesetzt werden.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß bei Anwendung von Alkalihydroxiden die Ausgangsstoffe Prontylamid zu Harnstoff im Verhältnis 1:0,3 bis 1:1,5 umgesetzt werden.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß bei Anwendung von Alkalicarbonaten die Ausgangsstoffe Prontylamid zu Harnstoff im Verhältnis 1:0,5 bis 1:2 umgesetzt werden.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Lösungsmittel in einem Verhältnis zum Prontylamid von 1:0,1 bis 1:10, vorzugsweise von 1:5 bis 1:10, eingesetzt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von p-Acetylsulfanilylharnstoff (I) in verbesserter Qualität, Ausbeute und in abproduktarmer Form.

p-Acetylsulfanilylharnstoff ist ein wertvolles Zwischenprodukt für die Synthese von Sulfonamiden und findet vor allem bei der Herstellung von Euvernil bzw. dessen Salzen als Chemotherapeutikum große Anwendung.

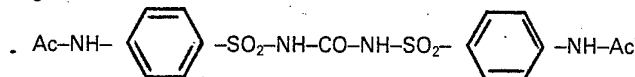
Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Aus der DD-PS 32 952 ist ein technisch realisiertes Verfahren zur Herstellung von p-Acetylsulfanilylharnstoff bekannt. Dabei geht man von Prontylamid aus und setzt dieses in Gegenwart von Ätznatron mit Harnstoff bei Temperaturen $> 120^{\circ}\text{C}$ um, wobei der Rührer sofort stehenbleibt und erhitzt die entstandene feste Schmelze 3 Stunden bei 140°C . Anschließend nimmt man in Wasser und Natronlauge auf, versetzt mit Aktivkohle und filtriert.

Die klare Lösung aus dem Natriumsalz des I wird mit Säure ausgefällt und isoliert.

Die Reaktion von Prontylamid und Harnstoff in Gegenwart von festem Alkalihydroxid verläuft zwar recht schnell, jedoch unter den angegebenen Bedingungen nicht einheitlich.

Bedingt durch die unterschiedliche thermische Belastung entstehen neben gewünschtem I eine Reihe von unerwünschten Nebenprodukten, die sich auf Grund ihrer chemisch-ähnlichen Eigenschaften nur sehr schlecht und nur unvollständig abtrennen lassen. Vor allem bilden sich beim trockenen Verschmelzen von Prontylamid, Harnstoff und Ätznatron Sulfanilamid (II) und Verbindungen der Formel III



aber auch Sulfanilylharnstoff (IV.), der jedoch bei diesem Reaktionsschritt nicht erwünscht ist und durch den sich anschließenden Schritt dort meist durch seine relativ gute Wasserlöslichkeit bei $\text{pH} = 2$ zwar gut herausgelöst wird, jedoch entscheidend zur schlechten Bilanz und zur Umweltbelastung beiträgt.

Aus den DD-PS 23 302 bzw. DD-PS 753 469 ist weiterhin bekannt, die Umsetzung von Sulfonamiden mit Harnstoff bzw. Cyanaten in niederen aliphatischen Alkoholen mit 2 und mehr C-Atomen bzw. wässrigem Ethanol durchzuführen.

Diese Verfahrensweise bietet besonders bei den Alkoholen mit mehreren C-Atomen, wie etwa Butanol, eine zusätzliche thermische Belastung beim Abdestillieren des Lösungsmittels.

Zudem sind die dabei erreichbaren Reaktionszeiten, Ausbeuten und Qualitätsparameter im großtechnischen Maßstab nicht zufriedenstellend.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht in der Auffindung eines technisch leicht und einfach zu realisierenden Verfahrens zur Herstellung von I in verbesserter Qualität, Ausbeute und vor allem mit verbesserter Mengenbilanz, wodurch eine erhebliche Umweltverbesserung erreicht wird.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von p-Acetylsulfanilylharnstoff (I) zu entwickeln, das eine thermische Belastung der beteiligten Produkte vermeidet und eine gezielte Umsetzung zum Endprodukt in hoher Qualität und Ausbeute bei gleichzeitiger geringer Umweltbelastung ermöglicht.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird die Aufgabe gelöst, indem man Prontylamid mit Harnstoff und Alkalihydroxid oder Carbonaten in Gegenwart eines inerten organischen Lösungs- bzw. Verdünnungsmittels oder Wasser bei Temperaturen $> 120^{\circ}\text{C}$ umsetzt, die rührfähige Schmelze 3 Stunden bei Temperaturen von 120°C bis 150°C nacherhitzt, wobei im Falle von Wasser bzw. solchen inerten organischen Lösungsmitteln, deren Siedepunkte in diesem Bereich liegen, sich die Reaktionsmasse gegen Ende der Reaktion verfestigt.

Erfindungsgemäß verfährt man dabei so, daß man in das vorgeheizte Reaktionsgefäß bei Temperaturen zwischen 50°C und 110°C , vorzugsweise bei 90°C bis 100°C nacheinander Prontylamid, Alkalihydroxid oder ein Carbonat im Verhältnis 1:0,1 bis 1:5 vorlegt, das Gemisch sehr gut durchrühren läßt und anschließend Harnstoff zudosiert.

Das Verhältnis Prontylamid zu Harnstoff soll 1:0,3 bis 1:2 betragen, wobei besonders bei Einsatz von Alkalihydroxidverbindungen ein Verhältnis von 1:0,3 bis 1:1,5 ausreicht, bei Alkalicarbonaten dagegen ein Verhältnis von 1:0,5 bis 1:2 bessere Ausbeute hervorruft.

Das Reaktionsgemisch wird nun gut durchgerührt, wobei die Temperatur langsam gesteigert werden kann. Nach einer Durchmischungszeit von 5 bis 15 Minuten und einer Temperatur von 80°C bis 110°C gibt man zu dem Feststoffgemisch das Verdünnungsmittel bzw. inerte organische Lösungsmittel zu. Die Menge liegt dabei im Verhältnis zum Prontylamid bei 1:0,1 bis 1:10, vorzugsweise bei 1:5 bis 1:10.

Als inertes organisches Lösungsmittel eignen sich Glykole, wie Ethylen-, Propylen-, Di- und Triethylenglykol, aber auch Polyglykole, wie Polyethylen- oder Polypropylenglykole, Dimethylformamid oder Wasser oder Mischungen derselben.

Die Temperatur wird auf 120°C gesteigert, wobei die Reaktion unter starker Ammoniakabspaltung einsetzt. Das Ammoniakgas wird in einer Absorption mit Wasser absorbiert.

Nach einer mehrstündigen Reaktionszeit von etwa 2 bis 5 Stunden gibt man zum Reaktionsgemisch Wasser und löst den entstandenen I durch Zugabe einer Base, vorzugsweise Natron- bzw. Kalilauge, versetzt gegebenenfalls die wäßrige Lösung mit Aktivkohle und filtriert.

Die klare Lösung wird mit einer Säure, vorzugsweise Salz- oder Schwefelsäure, bis $\text{pH} = 2$ versetzt, wobei I vollständig ausfällt. Die wäßrige Suspension wird in Schälzentrifugen getrennt, das Filtrat gesammelt und nach einer Nachrührzeit und eventueller pH-Korrektur auf $\text{pH} = 2$ nochmals filtriert.

Der so erhaltene p-Acetylsulfanilylharnstoff entsteht in hoher Reinheit und Ausbeute. Er ist frei von Verbindungen II, III und IV. Die Ausbeuten liegen zwischen 88 und 98% der Theorie, teilweise auch höher.

Dieses erfindungsgemäße Ergebnis war insofern überraschend, da die bereits bekannten Verfahrensweisen selbst bei einem Einsatz von Lösungsmitteln bzw. Lösungsmittel-Wasser-Mischungen keine befriedigenden Ergebnisse liefern.

Ebenso unerwartet führten die erfindungsgemäßen Einsatzverhältnisse der Reaktionsteilnehmer zu günstigen Ergebnissen bezüglich Qualität und Ausbeute.

Das Verfahren soll nachstehend an Hand von Beispielen näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

In einer Rührwerksmaschine werden nacheinander 400 kg Prontylamid und 180 kg Soda bei 80°C bis 100°C vorgelegt und gut durchmischt.

Danach werden 285 kg Harnstoff zugegeben und wiederum 5 bis 10 Minuten durchmischt. Im Anschluß daran gibt man 50 l Triethylenglykol zu und erhitzt auf 120°C .

Die gut rührfähige Schmelzsuspension beginnt unter Ammoniakentwicklung aufzuschäumen und wird 3 Stunden nacherhitzt, wobei die Temperatur bis auf 140°C ansteigt. Gegen Reaktionsende wird die Suspension fest, und nach Abkühlen versetzt man mit ca. 2000 l Wasser und stellt mit Natronlauge $\text{pH} = 9$ bis 10 ein, rührt bei 50°C bis 70°C und filtriert die Lösung über eine Nutsche.

Im Anschluß daran wird der p-Acetylsulfanilylharnstoff mit ca. 150 l Salzsäure auf $\text{pH} = 2$ bis 3 eingestellt und zentrifugiert.

Es werden ca. 500 kg p-Acetylsulfanilylharnstoff mit einem Wassergehalt von ca. 10% erhalten. Das entspricht einer 93%igen Ausbeute von I.

Die Mutterlauge wird gesammelt, nochmals mit Salzsäure bis $\text{pH} = 2$ versetzt und abgesaugt.

Ausbeute: 25 kg I mit einem Wassergehalt von $20\% \pm 20\text{ kg I}$, trocken.

Ausbeute gesamt: 470 kg $\pm 97\%$ der Theorie.

DC: I enthält kein Sulfanilamid und keine weitere Verunreinigung.

Gehaltsbestimmung: 99% I.

Beispiel 2

In eine Rührmaschine legt man 200 kg Prontylamid, 80 kg Ätznatron und nochmals 200 kg Prontylamid bei 80°C bis 100°C vor.

Das Gemisch wird 5 bis 10 Minuten verrührt, anschließend gibt man 185 kg Harnstoff dazu und rührt nochmals gut bei 80°C bis 100°C durch. Nun werden 80 l Wasser zugegeben und weiter auf 120°C erhitzt. Das gut rührbare Gemisch beginnt unter Ammoniakentwicklung und Aufschäumen zu reagieren und wird 3 Stunden bei 120°C bis 140°C gehalten. Die weiteren Schritte entsprechen denen unter Beispiel 1.

Ausbeute A: 495 kg mit 12% Wasser $\pm 435\text{ kg} \pm 90\%$ der Theorie.

Ausbeute B: 45 kg mit 20% Wasser $\pm 36\text{ kg}$.

Ausbeute gesamt: 471 kg $\pm 98\%$ der Theorie.

DC nur p-Acetylsulfanilylharnstoff.

Gehaltsbestimmung: 98,5% I.

Beispiel 3

In eine Rührmaschine werden nacheinander bei ca. 80°C bis 100°C 200 kg Prontylamid, 80 kg Ätznatron, 200 kg Prontylamid, 50 kg Polyethylenglykol (MG 1 000 bis 2 000) und 185 kg Harnstoff zugegeben und unter ständiger Erwärmung gerührt. Bei ca. 110°C bis 120°C beginnt sich eine gut rührfähige Suspension zu bilden, die bei weiterem Erwärmen unter starker Ammoniakentwicklung aufschäumt. Es wird 3 Stunden nacherhitzt, wobei die Temperatur bis auf 140°C ansteigt. Die zunehmend sich verfestigende Suspension wird abgekühlt und mit ca. 2 000 l Wasser versetzt und gut verrührt. Danach stellt man mit Natronlauge einen pH = 9 bis 10 ein und rührt bei 50°C bis 70°C und filtriert die Lösung. Im Anschluß daran wird mit Salzsäure der p-Acetylsulfanilylharnstoff mit ca. 150 l Salzsäure auf pH = 2 bis 3 eingestellt, verrührt und zentrifugiert.

Ausbeute A: 520 kg l mit 12% Wasser $\pm$ 94% d. Th.

Die Mutterlauge wird gesammelt und mit Salzsäure nachgefällt.

Ausbeute B: 28 kg l mit 18% Wasser $\pm$ 23 kg.

Ausbeute gesamt: 480,6 kg, l $\pm$ 100%.

DC: l enthält kein Sulfanilamid und keine weiteren Verunreinigungen.

Beispiel 4

Man verfährt wie bei Beispiel 1, nur setzt man an Stelle von 50 l Triethylenglykol 60 l Dimethylformamid ein.

Ausbeute gesamt: 475 kg l $\pm$ 98,5% der Theorie.

DC: l enthält kein Sulfanilamid.

Beispiel 5

Man verfährt wie bei Beispiel 3, nur setzt man an Stelle von 50 kg Polyethylenglykol (MG 1 000–2 000) 60 kg Polyethylenglykol (MG 3 000 bis 4 000) ein.

Hierbei erhält man gleiche Ausbeuten wie im Beispiel 3.
