



ORAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

226947
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 231/48

(22) Přihlášeno 20 08 82
(21) (PV 6101-82)

(40) Zveřejněno 27 05 83

(45) Vydáno 15 05 86

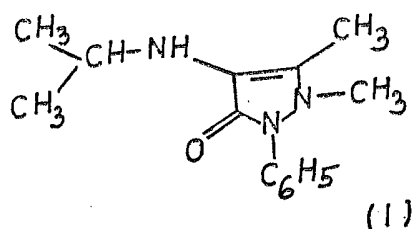
(75)
Autor vynálezu

FLORIÁN PETR ing., CHRUDIM, KUNČICKÝ JIŘÍ ing. CSc., HRADEC
KRÁLOVÉ

(54) Způsob přípravy N-isopropyl-4-aminoantipyrinu

1

Vynález se týká přípravy N-isopropyl-4-aminoantipyrinu vzorce I



isopropylací 4-aminoantipyrinu isopropylbromidem.

Podle dosavadních znalostí lze N-isopropyl-4-aminoantipyrin (Isopyrin) připravit v podstatě dvěma způsoby. Podle prvního se 4-nitro-, nebo lépe 4-nitrosoantipyrin redukuje zinkem, resp. zinkovým amalgamem v kyselině chlorovodíkové na 4-aminoantipyrin, který se nechá zreagovat s acetonem a vzniklý isopropylidenový derivát se redukuje stejným činidlem na výsledný Isopyrin. Po ochlazení směsi se izoluje hydrochlorid Isopyrinu, nebo se získaný, minerálně kyselý roztok zalkalizuje čpavkem a produkt se extrahuje ethylacetátem. Takto je příprava

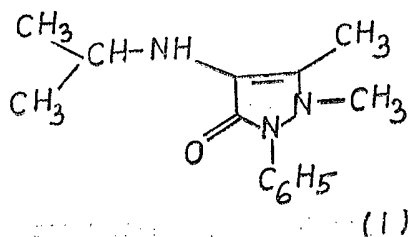
2

popsána například v polském patentu 51 124 (1966) a v britském patentu 693 294 (1953). Tento postup má však řadu nevýhod. Základním nedostatkem postupu je skutečnost, že kondenzace acetonu se 4-aminoantipyrinem je reakcí rovnovážnou, a že následná redukce se provádí za podmínek, kdy se redukuje i aceton a rovnovážný stav není zcela jednoznačně posunut na stranu isopropylidenového derivátu. Výtěžek preparace je tedy významně závislý na přesném dodržování úzce vymezených optimálních podmínek reakce a i při zdánlivém dodržení těchto podmínek se často vedle sebe získají operace s dobrým i zcela nevyhovujícím výtěžkem. Další nevýhodou je tvorba značného množství odpadů. Z reakce zinek vystupuje v roztoku jako komplexní kation $Zn(NH_3)_4^{2+}$. Vypouštěla-li by se zinečnatá sůl do odpadu, docházelo by ke značným ekonomickým ztrátám a výroba by nesplňovala současné přísné ekologické požadavky. Zinek by se tedy musel regenerovat, což předpokládá rozrušení amokomplexu kyselinou a získávání Zn patrně elektrolýzou. Zde zase dochází k nežádoucí produkci amonných solí (na 1 mol Zn 4 moly NH_4Cl , nemluvě o neutralizaci přebytku HCl po redukci). Z bezpečnostního hlediska není bez nároků ani práce s vodíkem, vznikajícím ze

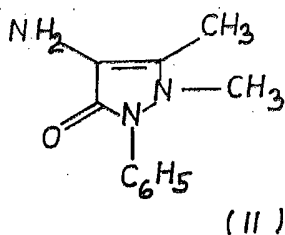
Zn a HCl. Spotřební normu zinku a i ostatní obtíže spojené s postupem by bylo možné podstatně snížit, vycházelo-li by se ze 4-aminoantipyrinu, izolovaného nejlépe při výrobě N,N-dimethyl-4-aminoantipyrinu, nebo zvláště stejným způsobem pro tento účel připraveného. I velmi malé stopy sirných látek v takto získané výchozí látce způsobují však nepřipustný zápach jak během přípravy, tak i u produktu.

Alternativním zatím známým postupem je katalytická redukce. Opět se vychází ze stejných surovin, redukce se však provádí katalyticky vodíkem na platinovém katalyzátoru. Kondenzace acetonu s tvořícím se 4-aminoantipyrinem probíhá „in situ“ a aceton není v systému redukován, což vede k vysoké selektivitě procesu. Kladem tohoto postupu je i jeho vysoká ekologická čistota. Významným nedostatkem je však skutečnost, že vzhledem k chemické povaze zpracovávaných látek jsou nároky na množství použitého katalyzátoru a jeho regeneraci neúnosně vysoké. Postup je popsán v německých patentech 932 677 a 930 328 (z r. 1955) a 752 483 (1953).

Nyní bylo překvapivě nalezeno, že N-isopropyl-4-aminoantipyrin vzorce I



lze získat reakcí o vysoké selektivitě, působí-li se na 4-aminoantipyrin vzorce II



isopropylbromidem. Reakce probíhá při použití nadbytku isopropylbromidu v molárním poměru 3,39 až 14,04 : 1 při teplotě 90 až 140 °C. Ze získaného hydrobromidu se N-isopropyl-4-aminoantipyrin získá jeho rozpuštěním ve vodě, zalkalizováním čpavkem a extrakcí. Objemnost isopropylového substituentu zřejmě brání vícenásobné substituci na dusíku, což umožňuje použít zároveň jako rozpouštědlo nadbytek isopropylbromidu, což je výhodné z hlediska kinetického — reakce probíhá dostatečně rychle — i technologického — není zapotřebí destilačně dělit rozpouštědlo a alkylační či-

nidlo. Při postupu je sice nutno konvergovat získaný hydrobromid Isopyrinu na hydrochlorid, je-li záměrem připravit tuto látku. Vzhledem k tomu, že se však pracuje s koncentrovanými roztoky, lze z matečných louhů N-isopropyl-4-aminoantipyrinu po oddělení izolovat bromid sodný a využít jej při přípravě potřebného isopropylbromidu.

N-isopropyl-4-aminoantipyrin je součástí léčiv. Má výrazné antipiretické, analgetické a antirevmatické účinky.

Postup podle vynálezu je blíže popsán v následujících příkladech.

Příklad 1

V 0,3 l nerezového autoklávu s rotačním míchadlem bylo zahříváno 26 g 4-aminoantipyrinu (0,128 mol) se 147 g isopropylbromidu (1,195 mol). Molární poměr obou komponent byl tedy 1 : 9,33. Směs byla rychle vyhřátá na 120 °C a teplota udržována 5 hodin. Chlazení autoklávu bylo provedeno táním na vzduchu. Obsah autoklávu byla žlutá hustá suspenze. Metodou TLC bylo kvalitativně potvrzeno, že se krystalky skládají výhradně z hydrobromidu Isopyrinu. Výtěžek surového hydrobromidu činil 37,9 g, tj. 91,5 % teorie na nasazený 4-aminoantipyrin.

Isopyrin byl dále zpracován na bazickou formu a přečištěn. Veškeré množství surového hydrobromidu bylo rozpuštěno v 95 mililitrech vody (2,5násobek) při laboratorní teplotě a zalkalizováno 10 ml 26% NH₃. Báze byla extrahována etylacetátem 4krát po 50 ml. Pátá extrakce již není nutná. Organická vrstva po vysušení Na₂SO₄ byla zahuštěna na polovinu objemu a při chlazení na -8 °C vykristaloval produkt, který po filtraci a promytí 15 ml vychlazeného etylacetátu byl čistě bílý. Matečný louh po krystalizaci byl znovu zahuštěn na polovinu a vykristalován druhý podíl krystalů. Celkový výtěžek byl 33,2 g (80,1 % teorie).

Příklad 2

Isopyrin byl připraven podle příkladu 1. Získaná báze byla rozpuštěna ve 200 ml toluenu a roztok byl vysušen bezvodým Na₂SO₄. Do roztoku byl zaváděn plynný HCl, sušený koncentrovanou H₂SO₄. Vysrážené bílé krystalky hydrochloridu Isopyrinu byly odsáty, sušeny a váženy. Výtěžek byl 36,6 gramů, což odpovídá 77,2 % teorie, vztaheno na nasazený 4-aminoantipyrin.

Příklad 3

Postup popsáný v příkladu 1 byl opakován, k reakci však bylo vzato 40 g 4-aminoantipyrinu a 164 g isopropylbromidu (molární poměr 1 : 6,77). Reakční podmínky byly zachovány. Výtěžek čistého Isopyrinu — báze činil 76,6 % teorie.

Příklad 4

Postup podle příkladu 1 byl opakován. Alkylace však byla prováděna pět hodin při teplotě jen 90 °C. Výtěžek Isopyrinu — báze byl 63 % teorie.

Příklad 5

Postup podle příkladu 1 byl opakován, k reakci však bylo vzato 60 g 4-aminoantipyrinu a 123 g isopropylbromidu (molární poměr 1 : 3,39) a alkylace byla prováděna pět

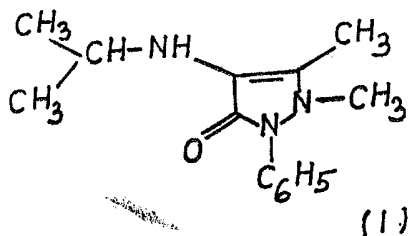
hodin při teplotě 140 °C. Ostatní podmínky a postup byly zachovány. Bylo tak získáno 52,8 g Isopyrinu — báze, což odpovídá výtěžku 73,0 %.

Příklad 6

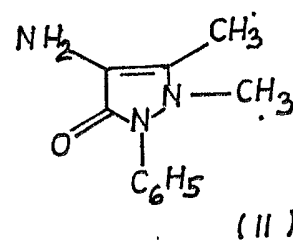
Pokus podle příkladu 1 byl opakován s násadou reakčních komponent v molárním poměru 1 : 14,46 20 g 4-aminoantipyrinu a 170 g isopropylantipyrinu. Výtěžek Isopyrinu — báze činil 80,5 % teorie na nasazený 4-aminoantipyrin.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy N-isopropyl-4-aminoantipyrinu vzorce I



vyznačený tím, že na 4-aminoantipyrin vzorce II



se působí nadbytkem isopropylbromidu v molárním poměru 3,39 až 14,04 : 1 při teplotě 90 až 140 °C a ze získaného hydrobromidu se N-isopropyl-4-aminoantipyrin získá po jeho rozpuštění a zalkalizování čpavkem extrakcí.