



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

208441
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 07 02 80
(21) (PV 836-80)

(40) Zveřejněno 31 12 80

(45) Vydáno 01 12 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 237/10
(C 07 D 237/10,
237/12, 237/20)

(75)
Autor vynálezu

KÖRNER JAROSLAV ing.,
NOVOTNÝ LUDVÍK a
KUČERA OLDŘICH ing., ÚSTÍ NAD LABEM

(54) Způsob výroby 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazinu

Způsob výroby 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazinu reakcí sulfanilamidu s 3,6-dichlorpyridazinem za přítomnosti uhličitanu draselného a chloridu sodného, při teplotě 120 až 180 °C, s přísadou parafinového oleje, za odstraňování reakční vody azeotropickou destilací s cyklohexanolem.

Vynález se týká způsobu výroby 3-chlor-6-sulfanil-amidopyridazinu, základního meziprojektu syntézy 3-methoxy-6-sulfanilamidopyridazinu, důležitého chemoterapeutika s dlouhodobým účinkem.

Většina známých metod přípravy této látky vychází ze 3,6-dichlorpyridazinu, který se taví se sulfanilamidem za přítomnosti uhličitaneu alkalického kovu. Například podle USA patentů č. 2 671 086, 2 712 011 a 2 790 798 se taví směs pevného 3,6-dichlorpyridazinu, sulfanilamidu, uhličitaneu draselného a chloridu sodného při teplotě 140 až 170 °C. Hlavní nevýhodou uvedených postupů je nutnost použití speciálního zesíleného míchadla, protože tavenina je velmi husté konzistence, dále poměrně nízké výtěžky a horší kvalita produktu. V řadě případů tavenina ztverdne v pevnou masu, která se obtížně a zdlouhavě rozpouští ve vodě. Podobný postup je popsán v NDR patentu č. 32 513, s použitím hnětáku jako zařízení pro provedení reakce, což je v chemickém průmyslu málo obvyklé.

Určité zlepšení představuje postup podle NSR patentu č. 1 107 232 a USA patentu č. 3 055 886, při němž se jako ztekucovadlo reakční směsi používá amid alifatické karboxylové kyseliny s 2 až 3 atomy uhlíku, benzamid, nízkomolekulární alkyl-ether diethylen-, dipropylen, nebo butylenglykolu nebo polyethylenglykol s průměrnou molekulovou hmotností okolo 1200. Reakční směs zůstává po celou dobu reakce tekutá. Hlavní nevýhodou je spotřeba značného množství ztekucovadla s obtížnou regenerací a velký molární přebytek sulfanilamidu, až 245 % hmotnostních.

Podle španělského patentu č. 246 746 se používá jako katalyzátoru reakce práškové mědi, italský patent č. 669 552 popisuje cylindrický reaktor pro kontinuální výrobu.

Maďarský patent č. 147 001 popisuje použití katalytického množství terciární báze a jako rozpouštědla cykloparafinu s hydroxylovou skupinou, který lze nahradit amidem monokarboxylové kyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku. Rozpouštědla se používá asi pětinašobek hmotnosti výchozího 3,6-dichlorpyridazinu. Při regeneraci tak značného množství použitého rozpouštědla se nejprve odděluje draselná sůl 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazinu, ze které se po rozpuštění ve vodě získá žádaná látka. Regenerace značného množství rozpouštědla není však zdaleka kvantitativní, což značně prodražuje průmyslové využití postupu. Při použití samotného cyklohexanolu ve funkci rozpouštědla se dosahuje výtěžků okolo 70 % teorie, při použití v kombinaci s vhodným katalyzátorem se dosahuje výtěžků až 83 % teorie. Stejně vysokých výtěžků lze dosáhnout při použití dimethylformamidu jako rozpouštědla, jako regenerace je však podstatně obtížnější a značně ztrátová.

Společnou nevýhodou všech uvedených postupů je jejich složitost, mnohdy potřeba použití speciálních zařízení a nezbytnost regenerace nezreagovaných výchozích látek, přičemž výtěžky 3-chlor-6-

sulfanilamidopyridazinu nejsou vždy ekvivalentní použitému molárnímu přebytku sulfanilamidu. V případě použití většího množství rozpouštědla do reakce je obtížná jeho regenerace.

Nyní bylo s překvapením zjištěno, že nevýhody a komplikace dosavadních postupů je možno odstranit způsobem výroby 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazinu reakcí sulfanilamidu s 3,6-dichlorpyridazinem za přítomnosti uhličitaneu alkalického kovu, popřípadě i halogenidu alkalického kovu, při teplotách od 120 do 180 °C, s přísadou netečného ztekucovadla reakční směsi, například parafinového oleje, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se v průběhu reakce destilací odděluje vznikající voda ve formě azeotropické směsi s cyklohexanolem, jehož zbytek se po oddestilování vody odstraní destilací, nakonec za sníženého tlaku až do 10 kPa.

Azeotropického činidla, tj. cyklohexanolu, se účelně používá v množství 30 až 160 % hmotnostních, vztaženo na výchozí 3,6-dichlorpyridazin.

Konečné oddestilování cyklohexanolu je účelné v provozním měřítku realizovat v závěrečné fázi za postupně snižovaného tlaku až na 10 kPa, čímž se usnadní jeho dokonalé odstranění z reakční směsi a umožní téměř kvantitativní regenerace.

Uvedeným opatřením se zamezí nežádoucí hydrolýze 3,6-dichlorpyridazinu vodou vznikající při reakci. Cyklohexanol vytváří azeotropickou směs obsahující 80 % hmotnostních vody s teplotou varu 98 °C. Za těchto podmínek se okamžitě odstraňuje voda za současného oddestilování i samotného azeotropického činidla, zpočátku za atmosférického, nakonec za sníženého tlaku. Malé množství azeotropického činidla, které je zapotřebí a jeho plynulá regenerace již v průběhu reakce do značné míry ovlivňuje hospodárnost způsobu podle vynálezu, zvláště s přihlédnutím k tomu, že již není zapotřebí žádné další složité zařízení. Je třeba zdůraznit, že cyklohexanol v tomto případě neslouží jako ztekucovadlo taveniny, ale jako azeotropické činidlo, takže v zásadě stačí jeho množství již asi 30 % hmotnostních, vztaženo na výchozí 3,6-dichlorpyridazin. Tak malé množství by totiž ke ztekucení reakční směsi nemohlo stačit. Za ztekucovadlo v tomto případě slouží parafinový olej, který zabezpečí dobrou míchatelnost po celou dobu reakce; v porovnání s jinými obvyklými azeotropickými činidly jsou výtěžky při použití cyklohexanolu nejvyšší.

Množství přidaného cyklohexanolu není kritické, musí ho však být nejméně tolik, aby bylo možno vydestilovat všechnu reakční vodu. Horní hranice přidaného množství cyklohexanolu je dána ekonomickou rozvahou, prodlužování reakční doby včetně odstranění azeotropického činidla přes 3 hodiny vede ke zhoršení kvality produktu. Důsledkem opatření podle vynálezu je dosažení vysokého stupně přeměny 3,6-dichlorpyridazinu, až na 83 % teorie, aniž by bylo nutno používat jakýkoli katalyzátor nebo náročné speciální zařízení, přičemž stačí pracovat jen s minimálním molárním přebytkem

sulfanilamidu, asi 10 % teorie, takže odpadá i jeho regenerace. Je zajímavé, že další zvyšování molárního přebytku sulfanilamidu nevede k podstatnému zvýšení výtěžků 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazinu. Vzhledem k dosaženému vysokému stupni přeměny výchozích látek se získá draselná sůl 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazinu vysoké čistoty, není ji třeba proto izolovat a ve stejném reaktoru se rozpustí ve vodě, oddělí od oleje a podrobí dalšímu zpracování.

Zásadním poznatkem, který má vliv na výtěžek reakce, je zjištění nepříznivého vlivu uvolněné vody. Při všech dosud známých způsobech výroby se sice používá bezvodých surovin, avšak dosud nebylo řešeno odstraňování vody vzniklé reakcí, jejíž vliv se na průběh a výtěžek reakce projevuje stejně nepříznivě jako použití vlhkých surovin.

Při provedení způsobu podle vynálezu se zahřívá směs 84 dílů hmotnostních sulfanilamidu, 64 dílů hmotnostních 3,6-dichlorpyridazinu, 92 dílů hmotnostních uhličitane draselného a popřípadě 30 dílů hmotnostních chloridu sodného v prostředí parafinového oleje, za přítomnosti 20 dílů hmotnostních cyklohexanolu na teplotu počátku reakce, kdy se odstaví topení. V průběhu zahřívání původně řídká tekutina zhoustne v kašovité produkt, který se však ještě před začátkem reakce znovu rozpadne v řídkou tekutinu. Reakce začíná v závislosti na poměru azeotropického činidla k zásadě při teplotách v rozmezí 128 až 145 °C. Již od začátku probíhá velice bouřlivě, reakční směs pění uvolněným kyslíčkem uhličitým za současné destilace azeotropické směsi cyklohexanol – voda, a její teplota exotermní reakcí prudce stoupá až na 145 až 150 °C. Krátce po počátku reakce dosáhne teplota reakční směsi svého maxima, zmírní se vývin kyslíčku uhličitého a destilace azeotropického činidla s vodou. Původně řídká směs zhoustne a je zapotřebí ji zahřívát, aby se dosáhlo dokonalého oddestilování azeotropického činidla i vody. Část cyklohexanolu lze vydestilovat při teplotě reakční směsi 150 až 160 °C za atmosférického tlaku, jeho zbytek při téže teplotě za sníženého tlaku. Destilát se rozděluje na cyklohexanol a vodu. Reakce je skončena asi za 2 hodiny, prodloužením reakční doby přes 3 hodiny se výtěžky již nezvýší, naopak kvalita se zhoršuje. Reakční produkt je při dodržení podmínek jemně granulovitý.

Při zpracování se tavenina snadno rozpustí v horké vodě, oddělí se vrstva oleje a vodná vrstva se při teplotě 70 až 80 °C odbarví aktivním uhlím a po jeho odfiltrování se z roztoku draselné soli 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazinu okyselením kyselinou chlorovodíkovou na pH 4 až 5 za přítomnosti hydrosiřičitanu sodného při teplotě 60 až 80 °C vyloučí žádaný produkt. Výtěžek dosahuje 79 až 83 % teorie, vztaženo na 3,6-dichlorpyridazin, při obsahu 95 až 97 % hmotnostních který je pro další průmyslové zpracování dostačující.

Regenerovaný cyklohexanol se vysuší před zahájením další operace přímo ve vlastním výrobním zařízení opět azeotropickou destilací.

Způsob podle vynálezu je jednoduchý, umožňuje je snadnou regeneraci azeotropického činidla již v průběhu reakce, bez nutnosti používání atypických míchaných reaktorů; lze jím dosáhnout vysokých výtěžků i kvality produktu, takže je vhodný pro široké průmyslové uplatnění.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu jsou patrné z příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklady provedení

Příklad 1

Směs 64 g 3,6-dichlorpyridazinu, 84 g sulfanilamidu, 92 g uhličitane draselného a 30 g chloridu sodného se taví 2,5 hodiny při teplotě 155 až 160 °C v přítomnosti 100 ml parafinového oleje a za přídavku 20 ml cyklohexanolu jako azeotropického činidla. Reakce začíná při 128 °C. V průběhu reakce se oddestilovává azeotropická směs cyklohexanolu a reakcí vzniklé vody i samotný cyklohexanol. Po skončení reakce se hrudkovitá tavenina rozloží vodou, olejová vrstva se oddělí a z vodné vrstvy se po jejím odbarvení aktivním uhlím vysráží za přítomnosti hydrosiřičitanu sodného kyselinou chlorovodíkovou 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazin ve výtěžku 105 g, o obsahu 96 % hmotnostních, tj. 82,4 % teorie, vztaženo na výchozí 3,6-dichlorpyridazin.

Příklad 2

Směs 64 g 3,6-dichlorpyridazinu, 84 g sulfanilamidu a 92 g uhličitane draselného se taví 2,5 hodiny při teplotě 155 až 165 °C v přítomnosti 50 ml minerálního oleje a za přídavku 100 ml cyklohexanolu jako azeotropického činidla. Reakce začíná při 145 °C. V průběhu reakce se oddestilovává azeotropická směs cyklohexanolu a vody i samotný cyklohexanol. Po skončení reakce se hrudkovitá tavenina rozloží vodou, olejová vrstva se oddělí a z vodné vrstvy se po jejím odbarvení aktivním uhlím vysráží za přítomnosti hydrosiřičitanu sodného kyselinou chlorovodíkovou 101 g 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazinu o obsahu 96 % hmotnostních, tj. 79,3 % teorie, vztaženo na 3,6-dichlorpyridazin.

Příklad 3

Směs 58 kg 3,6-dichlorpyridazinu, 76 kg sulfanilamidu, 83 kg uhličitane draselného a 30 kg chloridu sodného se taví v reaktoru 2,5 hodiny při teplotě 160 až 165 °C v přítomnosti 100 litrů parafinového oleje a za přídavku 20 litrů cyklohexanolu jako azeotropického činidla. Reakce začíná při 128 °C. V průběhu reakce se oddestilovává směs cyklohexanolu a vody i samotné azeotropické činidlo, které se v závěru reakce vydestiluje za postupně snižovaného tlaku až na 10 kPa. Po skončení reakce se hrudkovitá tavenina rozloží vodou, oddělí se olejová vrstva a z vodné vrstvy se po odbarvení aktivním uhlím vysráží za přítomnosti hydrosiřičitanu sodného kyselinou chlorovodíkovou, 95 kg 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazinu

o obsahu 96 % hmotnostních, tj. 82,8 % teorie, vztaženo na výchozí 3,6-dichlorpyridazin.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazu reakcí sulfanilamidu s 3,6-dichlorpyridazinem za přítomnosti uhličitanu alkalického kovu, popřípadě i halogenidu alkalického kovu, při teplotách od 120 do 180 °C, s přísadou netečného

ztekucovadla reakční směsi, například parafinového oleje, vyznačující se tím, že se v průběhu reakce destilací odděluje vznikající voda ve formě azeotropické směsi s cyklohexanolem, jehož zbytek se po oddestilování vody odstraní destilací, nakonec za sníženého tlaku až do 10 kPa.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se cyklohexanolu používá v množství 30 až 160 % hmotnostních, vztaženo na výchozí 3,6-dichlorpyridazin.