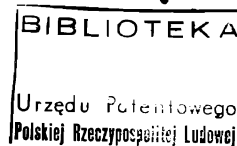


CO 4d 31/34



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 45711

Kl. 12 o, 16

Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne*)

Jelenia Góra, Polska

Sposób wytwarzania tioamidu kwasu 2-etyloizonikotynowego

Patent trwa od dnia 5 listopada 1960 r.

Tioamid kwasu 2-etyloizonikotynowego jest znanym chemoterapeutykiem gruźlicy. Otrzymywany jest przez kondensację estru propionylpiperogronowego z cyanoacetamidem i dalsze 6-etapowe operacje (Liebermann, Moyeux, Rist, Grumbach, Compt. rend., 242, 2409, (1956)). Metoda ta jest bardzo kosztowna. Alternatywną możliwością jest synteza Kuczerowej, Chomutowa, Budowskiego, Jewdakowa i Koczetkowa (Żurnal Obszecznej Chirii 29, 915, (1959)). według następującego schematu: (I) 2-winylopirydyna → 2-etylopirydyna, (II) → N-tlenek 2-etylopirydyny, (III) → N-tlenek 2-etylo-4-nitropirydyny, (IV) → 2-etylo-4-aminopirydyny, (V) → 2-etylo-4-bromopirydyny, (VI) → 2-etylo-4-cyjanopirydyny, (VII) → tioamid kwasu 2-etyloizonikotynowego.

Sposób ten wykazuje szereg wad, które utrudniają stosowanie go w skali przemysłowej

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są dr Janusz Dąbrowski, mgr Wiesław Jasiobędzki, dr Tadeusz Jaworski, mgr Mieczysław Medoń i mgr Jacek Terpiński.

i zwiększając koszty wytwarzania. Na etapie (I) do uwodorniania stosuje się drogi katalizator platynowy. Na etapie (II) proces prowadzi się za pomocą kwasu nadoctowego, którego sporządzenie stanowi osobną operację i który jest niebezpieczny w produkcji na skalę techniczną. Na etapie (III) produkt ekstrahuje się eterem z mieszaniny poreakcyjnej, co jest niewygodne ze względu na łatwą zapalność eteru i jego koszt i przenoszenie przez eter zanieczyszczeń z warstwy wodnej do produktu; w rezultacie produkt wymaga oczyszczania przez krystalizację, co z kolei powoduje znaczne straty w wydajności. Na etapie (IV) redukcję przeprowadza się żelazem a po zalkalizowaniu ekstrahuje się eterem, przy czym ekstrakcja jest długotrwała i tworzą się emulsje, co jest szczególnie w skali technicznej bardzo kłopotliwe. Na etapie (VI) wydajność jest stosunkowo najniższa a produkt trudny do oczyszczenia, przy czym ekstrahuje się również eterem.

Wady te usuwa sposób według wynalazku, który polega na tym, że 2-winylopirydynę uwodarnia się w obecności niklu Raney'a pod ciśnieniem 6-ciu atmosfer w temperaturze 20—60°

C, a uzyskaną 2-etylopirydynę przeprowadza w N-tlenek 2-etylopirydyny przez ogrzewania z perhydrole i kwasem octowym. Otrzymany w dalszym stadium procesu N-tlenek 2-etylo-4-nitropirydyny wyodrębnia się przez wymrożenie bezpośrednio ze zobojętnionej mieszaniny poreakcyjnej, zamiast jak dotychczas na drodze ekstrakcji eterem, przy czym otrzymuje się produkt wystarczająco czysty do dalszej przeróbki. Redukcję N-tlenku 2-etylo-4-nitropirydyny przeprowadza się wodorem w obecności niklu Raney'a pod ciśnieniem 6-ciu atmosfer w temperaturze 20—80°, po czym rozdestylowuje się produkty reakcji. Dalej proces prowadzi się podobnie jak w metodzie Kuczerowej i innych, z tą jednak różnicą, że stapianie bromopirydyny z nadmiarem cyjanku miedziowego prowadzi się z dodatkiem jodku potasowego jako katalizatora, co podwyższa wydajność do 85%, a stop po sproszkowaniu ekstrahuje się benzenem w obecności wody amoniakalnej. Uzyskaną 2-etylo-4-cyjanopirydynę przeprowadza się następnie w znany sposób w tioamid kwasu 2-etyloizonikotynowego.

Przykład. Mieszaninę 100 części wagowych 2-winylopirydyny i 7 części wagowych niklu Raney'a miesza się w autoklawie w atmosferze wodoru pod ciśnieniem 6-ciu atm., utrzymując temperaturę 60°C. Po pochłonięciu obliczonej ilości wodoru (1 mol wodoru na 1 mol winylopirydyny) odsąca się katalizator, a pozostałość destyluje, zbierając frakcję 2-etylopirydyny w granicach 149—152° C. Otrzymuje się 91 części wagowych produktu (89% wydajności teoretycznej).

Mieszaninę 100 części wagowych 2-etylopirydyny, 250 części wagowych lodowatego kwasu octowego i 167 części wagowych perhydrolu ogrzewa się w ciągu 20 godzin w temperaturze 75° C. Następnie wodę i kwas octowy odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przy czym pod koniec temperatura łaźni winna wynosić 100° C, a ciśnienie 15 mm słupa rtęci. Pozostałość zawiera N-tlenek 2-etylopirydyny, który bez wyodrębniania stosuje się do reakcji nitrowania.

W tym celu całą ilość N-tlenku 2-etylopirydyny rozpuszcza się w 480 częściach wagowych oziębionego lodem kwasu siarkowego ($d = 1,84$) i do powstałego roztworu dodaje się podczas chłodzenia lodem 290 części wagowych kwasu azotowego ($d = 1,5$). Mieszaninę ogrzewa się stopniowo w ciągu 3 godzin do temperatury 95° C, po czym jeszcze 2 godziny utrzymuje się temperaturę w granicach 95—98° C.

Następnie masę poreakcyjną wylewa się na 1000 części wagowych lodu, po czym w temperaturze 3—5° C dodaje się podczas mieszania 25%-owy roztwór wodny amoniaku do wartości $pH = 5$. Powstałą zawiesinę wymraża się w ciągu 2 godzin w temperaturze — 2° C, a następnie sączy i przemywa wodą. Otrzymuje się 120 części wagowych surowego N-tlenku 2-etylo-4-nitropirydyny, o temperaturze topnienia 94—95° C, zawierającego około 1-2 części wagowych soli mineralnych (74 % wydajności teoretycznej). Produkt ten stosuje się bez oczyszczania do redukcji na 2-etylo-4-aminopirydynę. Zawiesinę 100 części wagowych N-tlenku 2-etylo-4-nitropirydyny, 20 części wagowych niklu Raney'a w 300 częściach wagowych metanolu miesza się w autoklawie w atmosferze wodoru pod ciśnieniem 6-ciu atm w temperaturze do 80° C. Po zużyciu 4 moli wodoru na 1 mol N-tlenku-4-nitro-2-etylopirydyny gdy ciśnienie w autoklawie przestaje spadać, odsąca się katalizator, odpędza metanol i dodaje benzenu. Z benzenem odpędza się resztki metanolu i wodę. 2-etylo-4-aminopirydynę destyluje się w temperaturze 117 — 120° C (2,5 mm Hg). Wydajność: 58 części wagowych 2-etylo-4-aminopirydyny. (80% wydajności teoretycznej).

Mieszaninę 100 części wagowych 2-etylo-4-bromopirydyny, 65 części wagowych cyjanku miedziawego i 2 części wagowe jodku potasowego ogrzewa się w ciągu 1,5 godziny w temperaturze 165 — 170° C. Stop wylewa się na dużą ochłodzoną blachę emaliowaną i proszkuje. Proszek zadaje się 500 częściami 12%-owej wody amoniakalnej i ekstrahuje benzenem. Po odpędzeniu benzenu destyluje się 2-etylo-4-cyjanopirydynę w temperaturze 96—100°C (17 mm Hg). Wydajność: 60 części wagowych 2-etylo-4-cyjanopirydyny ($n_D^{25} = 1,519$), to jest 84% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania tioamidu kwasu 2-etyloizonikotynowego, przez uwodornianie 2-winylopirydyny w 2-etylopirydynę i kolejne przeprowadzanie jej w N-tlenek 2-etylopirydyny, N-tlenek 2-etylo-4-nitropirydynę, 2-etylo-4-aminopirydynę, 2-etylo-4-bromopirydynę, 2-etylo-4-cyjanopirydynę, znamienny tym, że 2-winylopirydynę uwodarnia się w obecności niklu Raney'a pod ciśnieniem w temperaturze 20 — 60° C, przy czym uzyskaną 2-etylopirydynę przeprowadza się przez ogrzewanie z perhydrole i kwasem octowym w N-tlenek

2-etylopirydyny, który poddaje się nitrowaniu, przy czym z mieszaniny reakcyjnej po zobojętnieniu wyodrębnia się przez wymrożenie N-tlenek 2-etylo-4-nitropirydyny o czystości wystarczającej do dalszej przeróbki, po czym poddaje się go redukcji wodorem w obecności niklu Raney'a, a uzyskaną 2-etylo-4-aminopirydynę przeprowadza w znany sposób w bromopirydynę, tę ostatnią zaś stapia z nadmiarem cyjanku miedziawego z dodatkiem jodku potasowego,

przy czym stop ekstrahuje się benzenem w obecności wody amoniakalnej, a uzyskaną 2-etylo-4-cyjanopirydynę przeprowadza w znany sposób w tioamid kwasu 2-etylo-izonikotynowego.

Jeleniogórskie Zakłady
Farmaceutyczne

Zastępca: mgr. inż. Antoni Sentek
rzecznik patentowy