



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217190

(II) (B1)

(22) Přihlášeno 12 02 65
(21) (PV 960-65)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 143/72

(40)

(45) Vydáno 15 02 85

(75)
Autor vynálezu

BUDEŠÍNSKÝ ZDENĚK dr. ing., PŘIKRYL JAROSLAV, PRAHA

(54) Způsob čištění sulfonamidů

Vynález se týká způsobu čištění sulfonamidů obsahujících ve své molekule kyselý vodík, tj. takových, které jsou rozpustné v alkáliích. Sulfonamidy jsou významná chemoterapeutika vyráběná průmyslově ve velkých množstvích, např. 2-sulfanilamidothiazol, 2-sulfanilamido-4,6-dimethylpyrimidin, 2-sulfanilamido-5-methoxyypyrimidin, 3-sulfanilamido-6-methoxyypyridazin atd. Obvykle se čistí tak, že se rozpouštějí v roztocích hydroxidů alkalických kovů, odbaví aktivním uhlím nebo i dalšími činidly a z těchto roztoků se srážejí zředěnými minerálními nebo organickými kyselinami. Tento způsob čištění má však řadu nevýhod. Přidáváním kyseliny se přečištěný sulfonamid vylučuje z roztoku zpravidla v jemné, voluminózní formě, která se obtížně filtruje, v místě přikapávání dochází k místnímu překyselení roztoku a k vylučování vedlejších, zvláště barevných produktů, které se pak strhují srážejícím se sulfonamidem, takže čistící účinek této operace nebývá veliký a je nutné ji opakovat, což vede ke ztrátám substance a ke zvyšování výrobních nákladů.

Nyní bylo zjištěno, že sulfonamidy, které obsahují ve své molekule kyselý vodík, lze po převedení v amonnou sůl velmi jednoduše a výhodně čistit způsobem podle tohoto vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se amonná sůl výchozího sulfonamidu termicky rozkládá.

Lze postupovat např. tak, že se amonná sůl sulfonamidu termicky rozkládá ve vodném prostředí při teplotě od 40° až k teplotě bodu varu prostředí nebo v pevném stavu při teplotě 40 až 150 °C, v obou případech lze rozklad provádět za atmosférického nebo sníženého tlaku.

Jak bylo zjištěno, dochází k rozkladu amonných solí některých sulfonamidů, např. 2-sulfanilamido-5-methoxyypyrimidinu, již při teplotě místnosti, tj. kolem 20 °C, takže po

217190

několikadenním stání na vzduchu je téměř veškerá amonná sůl rozložena. Toto zajímavé zjištění má však pro výrobní využití význam jen podružný.

Rozklad amonné soli v pevném stavu přichází především v úvahu u těch sulfonamidů, které poskytují s amoniakem ve vodě málo rozpustnou sůl, jako je např. 2-sulfanilamido-5-methoxyypyrimidin. V tomto případě se sůl izoluje odsátím nebo odstředěním. Vylučování amonné soli lze podpořit zvýšením koncentrace amoniového iontu, a to přidávkou přebytku amoniaku nebo přidávkou běžných amonných solí, jako chloridu, síranu nebo uhličitanu amonného. Získaná amonná sůl sulfonamidu je velmi čistá, neboť veškeré nečistoty a zejména barevné látky, provázající sulfonamid, zůstávají v matečném louhu.

Z amonné soli se uvolňuje původní sulfonamid zahříváním na teplotu 40 až 150 °C, a to buď za atmosférického nebo sníženého tlaku. Rozkladem uvolněný amoniak lze zachycovat ve vodě a znovu použít. Amonnou sůl lze rozkládat též ve vodném roztoku zahříváním nebo vařením za atmosférického nebo sníženého tlaku, popř. uváděním přímé vodní páry. Při této operaci se amonná sůl zvolna rozkládá a sulfonamid se vylučuje z roztoku v krystalické formě. Teplotou, rychlostí odpařování a míchání a použitím atmosférického nebo sníženého tlaku lze dosáhnout hrubšího nebo jemnějšího zrna krystalů.

Odpadající matečné louhy lze opatrným okyselením zpracovat na druhý produkt, který se popsaným způsobem opět převádí v čistou substanci.

Způsob čištění podle vynálezu je velmi snadno proveditelný v technickém měřítku na běžném zařízení a vede k velmi čistým produktům dokonalého krystalického vzhledu. Pokud bylo možno v dostupných pramenech zjistit nebyl dosud nikde popsán.

Příklady provedení

1. Do suspenze 200 g 2-sulfanilamido-4,6-dimethylpyrimidinu ve 20 ml horké vody se přidá 150 ml koncentrovaného vodného roztoku amoniaku, vzniklý roztok se odbarví 5 g uhlí a zfiltruje se. Filtrát se nechá krystalovat. Po vychladnutí na teplotu 5 až 15 °C se vyloučený produkt odsaje a promyje 3x po 25 ml amoniaku. Takto získaná ještě vlhká amonná sůl se rozpustí v 100 ml teplé vody, načež se roztok odpařuje za míchání a za mírně sníženého tlaku tak, aby vřel při teplotě kolem 90 °C. Po zahuštění na objem asi 750 ml se vyloučená látka odsaje, promyje vodou a vysuší. Výtěžek 96 g. Takto přečištěný krystalický 2-sulfanilamido-4,6-dimethyl-pyrimidin tvoří bezbarvé hranolky s t. t. 198 až 200 °C (Koflerův blok).

2. Ve směsi 800 ml vody a 200 ml amoniaku se rozpustí 318 g 3-sulfanilamido-6-methoxy-pyridazinu, roztok se odbarví 30 g uhlí a filtrát se odpařuje za míchání a za sníženého tlaku (13,3 - 26,6 kPa) při teplotě 60 °C přibližně na poloviční objem. Vyloučený produkt se odsaje a promyje vodou. Výtěžek produktu usušeného na vzduchu je 263 g, t. t. 181,5 až 182,5 °C (Koflerův blok).

3. 50 g 2-sulfanilamidothiazolu se rozpustí za horka ve směsi 200 ml vody a 40 ml amoniaku. Vzniklý roztok se odbarví přísadou 0,5 g hydrosulfitu sodného a potom 2,5 g uhlí. Filtrát se zahřívá za míchání k varu za atmosférického tlaku. Po vymizení reakce na fenolftalein se vyloučený produkt odsaje, promyje vodou a vysuší na vzduchu do konstantní hmotnosti. Výtěžek 40 g bezbarvé krystalické látky s t. t. 201 až 203 °C (Koflerův blok).

4. 200 g 2-sulfanilamido-5-methoxyypyrimidinu se rozmíchá ve 250 ml vody 60 °C teplé a pak se přidá 150 ml amoniaku. Vzniklý roztok syté žluté barvy se odbarví 2 g hydrosulfitu sodného a filtrát se nechá krystalovat při teplotě 5 až 15 °C. Vyloučená amonná sůl se odsaje a promyje 4x po 40 ml amoniaku, potom se rozpustí v 1 000 ml vody 50 °C teplé a odbarví 15 minutovým mícháním se 4 g uhlí. Téměř bezbarvý filtrát se pak odpařuje ve vakuu 50 až 200 torr při teplotě 60 °C na objem asi 600 ml. Výtěžek 2-sulfanilamido-5-methoxyypyrimidinu ve formě bezbarvých hranolků je 140 g, t. t. 213 °C (Koflerův blok).

5. 20 g amonné soli 2-sulfanilamido-5-methoxyypyrimidinu, připravené jako v příkladě 4, se zahřívá na porcelánové míse za občasného promíchávání na teplotu 110 až 120 °C. Po 1 hodině zahřívání se hmotnost produktu již nemění, což znamená, že rozklad amonné soli je skončen. Výtěžek 2-sulfanilamido-5-methoxyypyrimidinu ve formě bílého sypkého prášku je 18,5 g, t. t. 210 až 212 °C (Koflerův blok).

6. 20 g amonné soli 2-sulfanilamido-5-methoxyypyrimidinu, připravené jako v příkladu 4, se zahřívá v baňce ve vakuu vodní výševy 2,7 až 6,7 kPa na teplotu 80 až 90 °C za občasného promíchání. Po 1 hodině zahřívání je rozklad amonné soli úplný. Výtěžek 2-sulfanilamido-5-methoxyypyrimidinu ve formě sypké bílé substance je 18,2 g, t. t. 211 až 213 °C (Koflerův blok).

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob čištění sulfonamidů, obsahujících ve své molekule kyselý vodík, po převedení v amonnou sůl, vyznačující se tím, že se amonná sůl výchozího sulfonamidu termicky rozkládá.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se amonná sůl sulfonamidu termicky rozkládá ve vodném prostředí při teplotě od 40 °C až k teplotě bodu varu prostředí.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se amonná sůl sulfonamidu izoluje a termicky rozkládá v pevném stavu při teplotě 40 až 150 °C.

4. Způsob podle bodu 1, 2 nebo 3 vyznačující se tím, že se rozklad provádí za tlaku 1,33 až 10,1 kPa.