



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

208915

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 15 05 72

(21) (PV 3267-72)

(40) Zveřejněno 11 05 81

(45) Vydáno 01 11 82

(51) Int. Cl.³
C 07 C 91/20

(75)

Autor vynálezu

NEDBAL JINDŘICH, ŠESTAJOVICE,
HEŘT MIROSLAV, UHRINĚVES,
CHROMÍK JINDŘICH ing. a
ŠPAČEK MIROSLAV ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob štěpení D,L-threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino, 1,3-propandiolu na opticky aktivní isomery

Vynález se týká způsobu štěpení D,L-threo-1-(p-nitrofenyl) 2-amino-1,3-propandiolu na opticky aktivní isomery, z nichž D-isomer je důležitým meziproduktem syntetické výroby antibiotika D-chloramfenikolu.

Štěpení uvedeného racemického meziprojektu (D,L-formy), na opticky aktivní isomery lze provádět známou frakční krystalizací jeho solí s opticky aktivními kyselinami, např. s kyselinou L- nebo D-vinnou, z vody, popř. extrakcí těchto solí methanolem. Obdobné postupy používají i různých derivátů kyseliny vinné, zejména kyseliny dibenzoylovinné, popř. i jiných opticky aktivních kyselin.

Literatura uvádí i přímé způsoby štěpení, které využívají přesycení vodného roztoku hydrochloridu D,L-formy, obsahujícího určitý podíl volné opticky aktivní báze, jehož se dosáhne přidáním dalšího podílu báze, D,L-formy, která se v tomto systému rozpouští nejčastěji při teplotách 50 až 80 °C. Při tom vykristaluje téměř dvojnásobné množství toho opticky aktivního isomeru, který byl ve výchozím roztoku v převaze. V následujícím stupni lze přidáním nového podílu báze D,L-formy dosáhnout vykristalování opačného opticky aktivního isomeru (L. Velluz se sp. Bull. Soc. Chim. France 1953, 342). Byl popsán podobný postup, pracující se směsí báze D,L-formy a její ve vodě

rozpuštěné soli (Med. Prom. SSSR 17(4), 37, 1963; sovětský pat. spis č. 145 233). Analogický postup je chráněn i NSR patentem č. 1 543 238.

G. Jommi a T. Teatini (Chim. Ind. (Milano) 44 (1), 29, 1962) vycházejí z roztoku, který obsahuje ve 300 litrech vody 10 kg hydrochloridu D,L-formy, 1,66 kg opticky aktivní báze a 0,5 kg báze D,L-formy. Pracovní cyklus se zahajuje tím, že se do tohoto roztoku, zahřátého na 50 až 60 °C, přidává 10 kg báze D,L-formy a po jejím rozpuštění se dosáhne vykristalování opticky aktivní báze pomalým chlazením roztoku na teplotu 20 až 30 °C. Ve filtrátu se po úpravě objemu a zahřátí na 60 až 80 °C rozpouští dalších 10 kg D,L-báze a opětovným ochlazením se získá druhý opticky aktivní antipod.

V britském pat. spisu č. 709 595 a NSR pat. spisu č. 938 016 je popsán téměř shodný postup, při kterém se vychází z vodného roztoku solí D,L-formy a D- nebo L-báze a který se frakcionovaně vysráží přidáním alkalického roztoku. Podle citovaného britského pat. spisu se výchozí roztok připraví rozpouštěním D,L-formy spolu s 25 až 100% opticky aktivního isomeru ve vodném roztoku minerální kyseliny. Tento postup není kontinuální, neboť získaný produkt je nutno dále čistit samostatným štěpením. Při realizaci postupů podle cit. patentů by byl také na závadu stoupající obsah

208 915

NaCl v roztoku, jenž při určité koncentraci (nad 3%) štěpení značně znesnadňuje (M. A. Portnov, Med. Prom. SSSR, 17(11), 46, 1963).

V americkém pat. spise č. 2 734 919 a britském pat. spise č. 756 042 se používá k dosažení potřebného přesycení v pracovním cyklu báze D,L-formy, což znamená zavést při syntéze chloramfenikolu samostatný stupeň (uvolnění báze D,L-formy z její soli), spojený s dalšími ztrátami. Kromě toho vyžaduje rozpouštění báze D,L-formy ve štěpícím systému zahřátí na teplotu kolem 80 °C, při které dochází již k částečnému rozkladu báze, ke zbarvení roztoku a získávaných opticky aktivních bází. Za těchto okolností je nutné získané opticky aktivní isomery v samostatném stupni přečišťovat. Další nevýhodou uvedených postupů je nízký poměr opticky aktivní složky (2 až 3%) k obsahu racemické sloučeniny a příprava za teploty místnosti nasyceného nekrystalujícího roztoku, což při realizaci v provozním měřítku znamená neekonomický pokles kapacity zařízení.

Podrobným studiem mechanismu přímého štěpení se podařilo nalézt optimální podmínky, za kterých lze připravovat velmi čistou bázi D- nebo L-formy v maximálním výtěžku. Získané poznatky umožnili vypracování způsobu štěpení D,L-threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu na opticky aktivní isomery podle vynálezu, jehož podstatu spočívá v tom, že se v roztoku s teplotou 48 až 50 °C, obsahujícím 75 až 86% vody, 7 až 9% monohydrátu hydrochloridu D,L-threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu, 8 až 16%, s výhodou 7 až 9%, chloridu amonného a 1,9 až 2,4% báze D- nebo L-formy threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu, rozpouští za stálého udržování teploty v uvedeném rozmezí monohydrát hydrochloridu D,L-formy v množství, které vztaženo na bázi, činí dvojnásobek množství volné opticky aktivní báze, již v roztoku přítomné, toto množství přidaného hydrochloridu D,L-formy, které má být štěpeno, se působením ekvivalentního množství amoniaku převádí na bázi, načež se ochlazením roztoku na teplotu 48 až 35 °C vyloučí a oddělí vykrytalizovaná báze toho opticky aktivního isomeru, který byl na počátku v převaze, ve zbývajícím roztoku se po zahřátí na teplotu 48 až 50 °C rozpouští nový podíl monohydrátu hydrochloridu D,L-formy v množství, které činí opět dvojnásobek množství volné opticky aktivní báze, v roztoku zbývajícím, načež se působením ekvivalentního množství amoniaku uvolní z přidaného hydrochloridu D,L-formy báze a ochlazením roztoku na teplotu 48 až 35 °C se vyloučí a oddělí vykrytalizovaná báze toho opticky aktivního isomeru, který byl v roztoku v převaze na počátku druhého stupně a uvedené operace se opakují až do vylučování hydrochloridu D,L-formy z roztoku při teplotě 35 až 30 °C, kdy se po posledním oddělení krystalické opticky aktivní báze odebere 30 až 70 obj.%, s výhodou 50 obj.%, roztoku a po doplnění jednotlivými složkami na počáteční koncentraci

a úpravě teploty na 48 až 50 °C se uvedený sled operací opakuje.

V případě potřeby lze k uvolňování báze z hydrochloridu D,L-formy místo amoniaku používat ane-xu v OH-formě.

Způsob podle vynálezu vychází ze základního poznatku, že přidavek chloridu amonného do výchozího roztoku umožňuje snížit množství monohydrátu hydrochloridu D,L-formy, který slouží jako solubilizační činidlo pro bázi D- nebo L-formy a pro monohydrát hydrochloridu D,L-formy, který se má štěpit. Zvýšení rozpustnosti a možnost vycházet z koncentrovanějšího roztoku dovoluje pracovat proti dosavadnímu stavu při teplotách jen mírně zvýšených, s výhodou nejvýše 50 °C, a při této teplotě, popř. při teplotách jen o málo nižších, se provádí většina operací v průběhu celého procesu, tj. uvolňování báze z hydrochloridu D,L-formy pomocí amoniaku, vylučování a izolace krystalické báze D- nebo L-formy, rozpouštění dalších podílů monohydrátu hydrochloridu D,L-formy. Tato poměrně nízká teplota a solubilizační efekt chloridu amonného umožňuje pracovat s roztokem stále nasyceným, takže stačí relativně malé snížení teploty, aby se v maximálním výtěžku a v maximální čistotě velmi rychle vyloučila ta složka, která je za daných podmínek nejméně rozpustná, tj. volná báze D- nebo L-formy. Příznivý důsledek používaného teplotního rozmezí se projevuje též podstatným omezením rozkladu, vylučování cizích příměsí a barevných balastů.

Při provedení způsobu podle vynálezu je výchozím systémem pro štěpení vodný roztok, obsahující monohydrát hydrochloridu D,L-formy a chlorid amonný. Hydrochlorid D,L-formy slouží jako solubilizační prostředek, štěpení se nezúčastňuje. Použití chloridu amonného, který má vyšší solubilizační účinek než hydrochlorid D,L-formy, dovoluje podstatně snížit podíl této složky ve výchozím systému. Tak se vytvoří ternární soustava, solubilizační prostředí pro opticky aktivní bázi, která obstarává v prvním stupni porušení rovnováhy obou opticky aktivních isomerů a tím i potřebné přesycení vzhledem k jednomu z opticky aktivních isomerů. Množství opticky aktivní báze může činit až 20% obsahu veškerých racemických sloučenin.

V takto připraveném systému se při teplotě do 50 °C rozpustí takové množství monohydrátu hydrochloridu D,L-formy, aby množství v něm obsažené báze činilo dvojnásobek množství báze D- nebo L-formy, již v systému rozpouštěné. Uvolnění báze D,L-formy z přidaného (funkčního, tj. štěpeného) podílu monohydrátu hydrochloridu D,L-formy se dosáhne přidavkem stechiometrického množství vodného roztoku amoniaku, opět v teplotním rozmezí 48 až 50 °C. Tím vznikne při teplotě 50 °C nasycený nekrystalující roztok, který po částečném malém ochlazení a zaočkování poskytne asi dvojnásobek vykrytalizované báze toho opticky aktivního isomeru, který byl v systému na počátku v převaze. Po oddělení vyloučeného podílu opticky

aktivního isomeru zbývá matečný louh, ve kterém je opět v převaze druhý opticky aktivní isomer. V druhém stupni (a v dalších stupních) se přidá obdobně takový podíl (funkčního) hydrochloridu D,L-formy, aby v něm obsažená báze činila dvojnásobek obsahu opticky aktivní báze, zbylé v matečném louhu a uvedené operace se opakují, přičemž v každém stupni se izoluje jeden či druhý isomer opticky aktivní báze.

S růstem počtu stupňů vzrůstá i obsah chloridu amonného, který umožňuje snížení solubilizačního podílu hydrochloridu D,L-formy. Při určité koncentraci chloridu amonného dojde však v systému k takovému stavu, kdy se při snížení teploty na 35 až 30 °C začne krystalicky vylučovat současně s bází D- nebo L-formy i hydrochlorid D,L-formy, což je nežádoucí, protože dělení směsi je technicky neproveditelné. Proto se účelně (na základě analytického sledování štěpícího procesu) ještě před dosažením kritických koncentrací v systému určitý podíl objemu, nejlépe poloviční, odebere, systém se upraví na výchozí koncentraci všech složek a ve štěpení se pokračuje od začátku.

Oddělený podíl se zvláště zpracuje tak, že se okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a nasytí se odpadní bází L-formy. Ochlazením na teplotu 0 až 5 °C vykristaluje téměř čistý hydrochlorid D,L-formy, který se oddělí a použije jako násada pro štěpení. Matečný louh lze upotřebit v předcházejícím syntetickém stupni, ze kterého rezultuje hydrochlorid D,L-formy, takže v průběhu celého štěpení D,L-formy na opticky aktivní isomery dochází k minimálním ztrátám. Vzhledem k tomu, že při pečlivém vedení a přesné analytické kontrole je možno uskutečnit 18 až 20 obrátů, představuje způsob podle vynálezu kontinuální provoz.

Výhody způsobu podle vynálezu lze souhrnně vyjádřit takto: velká krystalizační rychlost opticky aktivních bází omezuje na minimum možnost nežádoucích rozkladů, což má vliv i na vysokou kvalitu těchto bází. Relativně vyšší teplota při krystalizaci a izolaci opticky aktivních složek způsobuje vzrůst solubilizační schopnosti opticky aktivní složky a racemátu. Tato teplota se projevuje příznivě i ve vyšší rozpustnosti chloridu amonného v roztoku. Rychlá krystalizace dovoluje zkrátit dobu trvání jednotlivých stupňů, čímž se zvyšuje kapacita zařízení a tím i zhospodárňuje celá výroba D-chloramfenikolu. Relativně vyšší teplota při ochlazování roztoku a izolaci opticky aktivních bází nedovoluje ještě vylučování báze rozkladných produktů a barviv a tím i znečišťování produktu. Tato skutečnost je významná především proto, že znečištěná opticky aktivní báze se čistí jen velmi obtížně. Použití monohydrátu hydrochloridu D,L-formy jako základní výchozí látky pro štěpení umožňuje vypustit v syntetickém sledu výroby celý samostatný technologický stupeň uvolnění báze D,L-formy z jejího hydrochloridu, používaný při dosavadním postupu, čímž se vyloučí asi 10%ní ztráta tohoto meziproductu. Práce při relativně

nízkých teplotách a při poměrně malých teplotních rozdílech šetří zařízení (zejména smaltované kotle) a energii. Vyšší výtěžnost a kvalita izolované báze D-formy má pochopitelně vliv i na příznivý průběh dalších stupňů syntézy.

Jednoduchým provedením a dosažením vysokých technických a ekonomických efektů představuje způsob štěpení podle vynálezu významný technický pokrok při výrobě D-chloramfenikolu.

Příklady provedení

1. V 1800 litrech vody se rozpustí při teplotě kolem 40 °C 160 kg hydrochloridu D,L-formy, 180 kg chloridu amonného a 42 kg báze L-formy. Potom se přidá 105 kg hydrochloridu D,L-formy a rozpustí při teplotě kolem 50 °C. Roztok se při této teplotě zfiltruje s aktivním uhlím, filtrát se vytemperuje opět na teplotu kolem 50 °C a poté se postupně přilije 31,7 litru konc. vodného roztoku amoniaku. Po naočkování krystaly báze L-formy se zvolna ochlazuje na teplotu 48 až 35 °C, načež se vykristalovaný produkt odstředí, promyje vodou a usuší. Výtěžek 80–84 kg báze L-formy s t. 160–164 °C, $(\alpha)_D^{20} = +27$ až 28°.

Matečný louh se ohřeje na 40 °C, přidá se 100 kg hydrochloridu D,L-formy a rozpustí zvýšením teploty na 50 °C. Po filtraci s aktivním uhlím se k filtrátu, zahřátému opět na 50 °C, přilije 31 litrů konc. vodného roztoku amoniaku, po naočkování krystaly báze D-formy se ochladí na teplotu 48 až 35 °C a vykristalovaná báze D-formy se odstředí, promyje vodou a usuší. Výtěžek 80–82 kg, t. 160–164 °C, $(\alpha)_D^{20} = -27$ až 28°.

Popsaným způsobem se pokračuje dále, přičemž se střídavě izoluje krystalická báze L- nebo D-formy. Počet jednotlivých obrátů je dán koncentrací chloridu amonného v roztoku, při níž ještě nedochází při teplotě 35 až 30 °C k vylučování hydrochloridu D,L-formy z roztoku. Při pečlivém způsobu vedení celého postupu lze dosáhnout 18 až 20 obrátů. Dosáhne-li koncentrace amonné soli zmíněné limitní hodnoty, odebere se část reakčního systému, nejlépe polovina objemu, zbývající podíl se po analýze upraví na původní objem a původní koncentraci složek a pokračuje se ve štěpení popsáním způsobem.

Oddělený podíl roztoku se okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a nasytí se odpadní bází L-formy. Ochlazením na teplotu 0 až 5 °C vykristaluje téměř čistý hydrochlorid D,L-formy, který se oddělí a použije jako násada do reakčního systému pro další štěpení.

2. Postupuje se stejně jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že k uvolnění báze D,L-formy se místo amoniaku použije měnič aniontů v OH-cyklu, který se přidá k roztoku po filtraci s aktivním uhlím, míchá se při teplotě okolo 50 °C po dobu 15 až 20 minut, načež se anex odfiltruje a filtrát se naočkuje příslušnou opticky aktivní bází. Další postup je opět stejný jako v příkladu 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

208 915

1. Způsob štěpení D,L-threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu t.j. D,L-formě na opticky aktivní isomery vyznačující se tím, že se v roztoku s teplotou 48 až 50 °C, obsahujícím 75 až 86% vody, 7 až 9% monohydrátu hydrochloridu D,L-threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu, 8 až 16%, s výhodou 7 až 9%, chloridu amonného a 1,9 až 2,4% báze D- nebo L-formy threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu, rozpouští za stálého udržování teploty v uvedeném rozmezí monohydrát hydrochloridu D,L-formy v množství, které vztaženo na bázi, činí dvojnásobek množství volné opticky aktivní báze, již v roztoku přítomné, toto množství přidaného hydrochloridu D,L-formy, které má být štěpeno, se působením ekvivalentního množství amoniaku převádí na bázi, načež se ochlazením roztoku na teplotu 48 až 35 °C vyloučí a oddělí vykrystalovaná báze toho opticky aktivního isomeru, který byl na počátku v převaze, ve zbývajícím roztoku se po

zahřátí na teplotu 48 až 50 °C rozpouští nový podíl monohydrátu hydrochloridu D,L-formy v množství, které činí opět dvojnásobek množství volné opticky aktivní báze, v roztoku zbývajícím, načež se působením ekvivalentního množství amoniaku uvolní z přidaného hydrochloridu D,L-formy báze a ochlazením roztoku na teplotu 48 až 35 °C se vyloučí a oddělí vykrystalovaná báze toho opticky aktivního isomeru, který byl v roztoku v převaze na počátku druhého stupně a uvedené operace se opakují až do vylučování hydrochloridu D,L-formy z roztoku při teplotě 35 až 30 °C, kdy se posledním oddělením krystalické opticky aktivní báze odebere 30 až 70 obj.%, s výhodou 50 obj.%, roztoku a po doplnění jednotlivými složkami na počáteční koncentraci a úpravě teploty na 48 až 50 °C se uvedený sled operací opakuje.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se k uvolnění báze z hydrochloridu D,L-formy používá anexu v OH-formě.