



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228912
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 25 01 82
(21) (PV 506-82)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 29 01 81
(P 31 02 947.7)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 15 09 83

(45) Vydáno 15 08 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 493/04
A 61 K 31/34
A 61 K 31/70

(72)

Autor vynálezu

STOSS PETER, ILLERTISSEN (NSR)

(73)

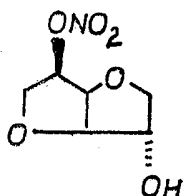
Majitel patentu

HEINRICH MACK NACHF., ILLERTISSEN (NSR)

(54) Způsob výroby isosorbit-5-nitrátu

1

Vynález popisuje nový výhodný způsob výroby isosorbit-5-nitrátu (1,4-3,6-dianhydroglucitol-3-nitrátu) vzorce I



(1)

Isosorbit-5-nitrát je známá sloučenina, jejíž terapeutické aplikace byly v poslední době předmětem intenzivního výzkumu. Tento zájem byl vyvolán zjištěním, že isosorbit-2,5-dinitrát, známá látka široce používaná při léčbě koronárních chorob, se v organismu rychle metabolisuje, přičemž metabolity jsou isosorbit-2-nitrát a isosorbit-5-nitrát [viz S. F. Sisenwine a H. W. Ruelius, J. Pharmacol. Exp. Ther. 176, 269 (1971), W. H. Down a spol., J. Pharm. Sci. 63, 1147 (1974), L. F. Chasseaud a spol., Eur. J. Clin. Pharmacol. 8, 157 (1975)].

Dále pak bylo zjištěno, že metabolity, tj. isosorbit-2-nitrát a isosorbit-5-nitrát, mají v zásadě stejný účinek jako matečná látka,

2

tj. isosorbit-2,5-dinitrát [viz R. L. Wendt, J. Pharmacol. Exp. Ther. 180, 732 (1972), M. G. Bogaert a spol., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 75, 339 (1972), M. Stauch a spol., Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 41, 182 (1975), D. Michel, Herz-Kreislauf 8, 444 (1976)].

Mimoto bylo zjištěno, že v porovnání s isosorbit-2,5-dinitrátem se isosorbit-2-nitrát a isosorbit-5-nitrát výhodně odlišují v různých terapeuticky důležitých parametrech, jako jsou resorpční charakteristiky, polčas, toxicita, orální aplikovatelnost apod. Na rozdíl od isosorbit-2,5-dinitrátu může být tedy účelné aplikovat mononitráty, zejména pak isosorbit-5-nitrát, k léčbě srdečních chorob, jako je angina pectoris. Takovéto použití však vyžaduje ekonomický, technicky schůdný zdroj čistých látek.

Syntézy isosorbit-5-nitrátu, které jsou dosud k dispozici, nejsou uspokojivé, pokud jde o jejich technické provedení, výtěžky a náklady. V dané oblasti jsou známé následující postupy:

Isosorbit se přímo nitruje za vzniku směsi isosorbit-2,5-dinitrátu, isosorbit-2-nitrátu a isosorbit-5-nitrátu o různém složení. Tuto směs je nutno dělit na individuální složky časově náročnými a nákladnými chromatografickými postupy, které nelze provádět

v průmyslovém měřítku. Výtěžek isosorbit-5-nitrátu, získaného tímto způsobem, je natolik nízký a isolační metody, potřebné k jeho získání, jsou natolik časově i ekonomicky náročné, že tento postup se nemůže v praxi uplatnit [viz I. G. Csizmadia a L. D. Hayward, *Photochem. Photobiol.* 4, 657 (1965)].

Další postup, podle kterého se isosorbit nejprve převede na 2,5-dinitrát, který se pak podrobí parciální hydrolýze, opět vede ke vzniku směsi isosorbit-2,5-dinitrátu, isosorbit-2-nitrátu a isosorbit-5-nitrátu, jakož i isosorbitu, jak je popsána výše, jejíž dělení a izolace chemicky čistého produktu nejsou ekonomicky schůdné [viz M. Anteunis a spol., *Org. Magnet. Resonance* 3, 693 (1971)].

V DOS č. 2 751 934 a v odpovídajícím americkém patentním spisu č. 4 065 488 je popsán následující postup:

Isosorbit se acyluje chloridem kyseliny nebo anhydridem kyseliny, čímž se získá směs isosorbit-2-acylátu, isosorbit-5-acylátu, isosorbit-2,5-diacylátu a isosorbitu. Aby se v následujícím nitračním stupni předešlo tvorbě isosorbit-2,5-dinitrátu, což je potenciálně explozivní látka, izoluje se z této směsi isosorbit. Zbylá směs isosorbit-2-acylátu, isosorbit-5-acylátu a isosorbit-2,5-diacylátu se nitruje kyselinou dusičnou za vzniku směsi 2-nitrátu isosorbit-5-acylátu, 5-nitrátu isosorbit-2-acylátu a isosorbit-2,5-diacylátu. Selektivní hydrolýzou se pak získá směs isosorbit-2-nitrátu, isosorbit-5-nitrátu a isosorbitu. Z této směsi se opět odstraní extrakcí isosorbit ještě před tím, než se ze zbytku krystalizací z vhodných rozpouštědel izoluje isosorbit-2-nitrát jako hlavní složka. Isosorbit-5-nitrát pak zůstává v matečných loužích, není popsán žádný způsob izolace této látky.

Všechny shora popsány postupy se vyznačují tím, že není možná selektivní příprava isosorbit-5-nitrátu, protože vždy vznikají směsi, které je nutno vhodnými separačními postupy dělit na individuální komponenty vhodnými dělicími postupy. Toto je ovšem způsob ekonomicky i časově náročný. Žadáný finální produkt lze získat pouze v nízkém výtěžku, což neumožňuje ekonomickou výrobu.

První způsob selektivní přípravy isosorbit-5-nitrátu byl v poslední době publikován v DAS č. 2 903 927. Podle tohoto postupu se isomannid převede působením halogenidu nebo anhydridu vhodné sulfonové nebo karboxylové kyseliny na odpovídající isomannid-2-ester. Reakcí tohoto isomannid-2-esteru s alkalickou nebo amoniou solí kyseliny benzoové nebo s tetrabutylamoniumacetátem či tetrabutylamoniumformiátem se získá isosorbit-2-ester. Tento materiál se známým způsobem esterifikuje kyselinou dusičnou a výsledný 5-nitrát isosorbit-2-esteru se pak parciálně hydrolyzuje, za odštěpení 2-esterové skupiny, za vzniku isosorbit-5-nitrátu. Tento postup je v porovnání s vý-

še zmíněnými známými způsoby výhodný v tom ohledu, že při něm vzniká pouze jeden definovaný produkt. Z hlediska nákladů a celkové ekonomie je však tento postup nevhodný. Výchozí materiál, jímž je isomannid, je v současné době obtížněji získatelný a rovněž mnohem dražší než isosorbit. Výše zmíněný způsob navíc sestává ze čtyř stupňů a je proto pracný, náročný na aparaturu i vybavení i na čas. Celkový výtěžek tohoto čtyřstupňového postupu je konečně nižší než odpovídá 50 % výtěžku teoretického.

Existuje proto neustálá poptávka po výrobních postupech, jimiž by bylo možno získat v několika málo stupních isosorbit-5-nitrát v lepších výtěžcích a za použití levných výchozích látek.

Předložený vynález popisuje právě takový výhodný způsob výroby isosorbit-5-nitrátu.

Je obecně známo, že pro acylaci isosorbitu je možno za základní postupy považovat:

1. esterifikaci isosorbitu kyselinami,
2. transesterifikaci isosorbitu reakcí s estery kyselin,
3. acylaci isosorbitu halogenidy kyselin,
4. acylaci isosorbitu anhydridy.

Protože isosorbit je diol, obsahuje dvě místa, která mohou podléhat reakci s příslušným reakčním činidlem. V souhlase s tím vzniká při každé acylaci směs isosorbitu, isosorbit-2-acylátu, isosorbit-5-acylátu a isosorbit-2,5-diacylátu s proměnnými množstvími jednotlivých komponent. Složení této směsi produktů se mění v závislosti na způsobu výroby a na reakčních podmínkách. Výsledky systematického výzkumu této problematiky nejsou dosud k dispozici, byla popsána pouze některá individuální pozorování.

Tak například ve výše zmíněném DOS č. 2 751 934 je popsána směs čtyř možných komponent získaných acylací isosorbitu anhydridu kyseliny v přítomnosti kyselého katalyzátoru, není však popsáno složení této směsi.

Reakcí isosorbitu s 1 mol anhydridu kyseliny octové v pyridinu se získají isosorbit-2- a -5-monoacetát v poměru zhruba 1,7 : 1, jakož i isosorbit-2,5-diacetát jako hlavní produkt [viz K. S. Buck a spol., *Carbohydrates Res.* 2, 122 (1966)]. V přítomnosti pyridin-hydrochloridu rezultují produkty 2-acetát/5-acetát v poměru 1 : 3,6, ovšem v celkově nižším množství, spolu s 2,5-diacetátem. V žádném z isosorbit-monoacetátů nedochází k migraci acylu v důsledku vlivu pyridinu, ať už se pracuje za přídavku nebo bez přídavku pyridin-hydrochloridu.

Nebylo možno předem očekávat, a je proto zcela překvapující, že za analogových podmínek, jaké byly popsány ve shora citované literatuře, bylo dosaženo migrace acylové skupiny v molekule. Při použití postu-

pu podle vynálezu je možno uskutečnit katalytickou transacylaci, přičemž nezávisle na složení výchozí směsi vždy vzniká produkt o konstantním složení, v němž převládá isosorbit-2-acylát.

V souhlase s tím tedy vynález popisuje způsob výroby isosorbit-5-nitrátu, spočívající v přípravě isosorbit-2-acylátu, esterifikaci tohoto isosorbit-2-acylátu kyselinou dusičnou za vzniku 5-nitrátu isosorbit-2-acylátu a v následující parciální hydrolýze tohoto 5-nitrátu isosorbit-2-acylátu za vzniku isosorbit-5-nitrátu, vyznačující se tím, že se isosorbit-2-acylát, který se podrobuje reakci s kyselinou dusičnou, připraví v prakticky čistém stavu tak, že se

a) směs pro acylaci isosorbitu, obsahující různá množství isosorbitu, isosorbit-2-acylátu, isosorbit-5-acylátu nebo/a isosorbit-2,5-diacylátu, nebo čistý isosorbit-5-acylát nebo ekvimolární směs isosorbit-2,5-diacylátu a isosorbitu podrobí transacylační reakci v přítomnosti katalyzátoru,

b) přítomný isosorbit-2-acylát se z reakční směsi oddělí frakční destilací a

c) oddělený isosorbit-2-acylát se popřípadě podrobí dalšímu čištění.

Výchozí materiál používaný pro transacylační reakci může být tvořen acylační směsí, získanou obecně známým způsobem, obsahujícím různá množství isosorbitu, isosorbit-2-acylátu, isosorbit-5-acylátu a isosorbit-2,5-diacylátu, přičemž množství jednotlivých složek ve směsi se může podstatně měnit. Tento výchozí materiál může být rovněž tvořen ekvimolární směsí isosorbitu a isosorbit-2,5-diacylátu nebo čistým isosorbit-5-acylátem. Pokud isosorbit-2-acylát se z rovnovážné směsi při transacylační reakci kontinuálně oddestilovává, pak rovnováha této směsi v destilační baňce se za katalytického působení kontinuálně mění ve prospěch isosorbit-2-acetátu. V tomto případě se shody získá ve vysokém výtěžku a v dobré čistotě. V souhlase s tím se destilativní oddělování isosorbit-2-acylátu provádí za použití kolony s dostatečným počtem teoretických pater. Tímto způsobem je možno zvýšit obsah isosorbit-2-acylátu v destilátu a získat tak produkt o dostatečně vysoké čistotě, jež umožňuje jeho použití v následujícím reakčním stupni, a to buď přímo nebo po dalším vyčištění, například překrystalováním nebo extrakcí. Toto další čištění je možno uskutečnit rovněž opakovanou destilací.

Výrazem „acylové skupiny“, jež se podrobuje katalytické transacylaci podle vynálezu, se míní zbytky přímých nebo rozvětvených alifatických karboxylových kyselin s 1 až 6 atomy uhlíku, jako formylová, acetylová, propionyllová, butyrylová, valerylová, kapronyllová, isobutyrylová, isovalerylová a pivaloylová skupina. Výhodným isosorbit-

-acylátem používaným při práci způsobem podle vynálezu je isosorbit-acetát.

Transacylaci je možno uskutečnit za použití libovolného z široké palety různých katalyzátorů. Vhodné jsou zejména následující katalyzátory: sulfonové kyseliny, anorganické kyseliny, amonné a kovové soli kyseliny uhličitě, jakož i amonné a kovové soli přímých nebo rozvětvených nižších alkylkarboxylových kyselin s 1 až 6 atomy uhlíku. Kovy používané pro přípravu solí mohou být alkalické kovy nebo kovy alkalických zemin, jakož i kovy náležející do jiných skupin periodické soustavy prvků. Je možno použít i následující katalyzátory: hydridy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, alkoxidy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, oxidy a hydroxidy kovů, organické dusíkaté sloučeniny, jakož i katalyzátory fázového přenosu vybrané ze skupiny zahrnující kvartérní amoniové a fosfonové sloučeniny.

Vhodnými katalyzátory jsou například methansulfonová kyselina, benzensulfonová kyselina, p-toluensulfonová kyselina, kyselina fosforečná, octan sodný, octan draselný, octan amonný, octan kobaltnatý, propionát sodný, butyrát amonný, isobutyrylát sodný, kapronát draselný, uhličitán draselný, uhličitán sodný, uhličitán vápenatý, natriumhydrid, hydrid draselný, hydrid vápenatý, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný, oxid hlinitý, oxid vápenatý, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, triethylamin, 4-dimethylaminopyridin, trifenylamin, cetyltrimethylamoniumbromid, tetrabutylamoniumhydrogensulfát, benzyltriethylamoniumchlorid, tetraethylamoniumhydroxid, benzyltrifenylfosfoniumbromid apod.

Způsob podle vynálezu se provádí následovně:

0,001 až 0,01 molekvivalentu katalyzátoru se přidá k acylační směsi obsahující isosorbit, isosorbit-2-acylát, isosorbit-5-acylát a isosorbit-2,5-diacylát v různém poměru, získané obecně známým způsobem, nebo k ekvimolární směsi isosorbitu a isosorbit-2,5-diacylátu, nebo k čistému isosorbit-5-acylátu, a výsledná směs se destiluje v destilační baňce opatřené destilační kolonou. Při této destilaci přednostně oddestilovává isosorbit-2-acylát. V destilované směsi kontinuálně probíhá transacylace, takže isosorbit-2-acylát odebíraný z rovnovážné směsi se neustále znovu tvoří a shromažďuje se v destilátu. V závislosti na druhu katalyzátoru, na kvalitě použité destilační kolony, na refluxním poměru apod. se tímto způsobem získává isosorbit-2-acylát o čistotě zhruba 85 až 95 % a v téměř kvantitativním výtěžku.

Isosorbit-2-acylát připravený shora popsaným způsobem je možno dodatečně čistit překrystalováním nebo/a extrakcí a získat tak isosorbit-2-acylát o čistotě vyšší než 99

proc. Matečné louhy odpadající při tomto čištění, obsahující kromě malého množství isosorbit-2-acylátu hlavně isosorbit-5-acylát, isosorbit a isosorbit-2,5-diacylát, je možno podrobit nové transacylaci, například recyklováním do destilační baňky nebo přidáním do další šarže. Tímto způsobem se dosáhne téměř kvantitativní konverze na isosorbit-2-acylát.

Na shora popsaný postup navazuje esterifikace velmi čistého isosorbit-2-acylátu, poprvé snadno a ekonomicky získaného způsobem podle vynálezu, kyselinou dusičnou za použití známých metod, za vzniku 5-nitrátu isosorbit-2-acylátu neznečištěného žádnými vedlejšími produkty. V následujícím reakčním stupni se 2-acylová skupina selektivně odštěpí alkalickou hydrolýzou nebo transesterifikací prováděnou známým způsobem za použití například hydroxidu sodného či hydroxidu draselného v organickém nebo vodném alkoholickém prostředí, nebo v nižším alkoholu v přítomnosti alkoxydraselného kovu, za vzniku čistého isosorbit-5-nitrátu.

Jako celek se způsob podle vynálezu provádí následovně:

V prvním reakčním stupni se směs sestávající z isosorbitu, isosorbit-5-acylátu, isosorbit-2-acylátu a isosorbit-2,5-diacylátu, připravená příslušným způsobem, nebo ekvimolární směs sestávající z isosorbitu a isosorbit-2,5-diacylátu, nebo čistý isosorbit-5-acylát katalyticky transacyluje za kontinuálního oddestilovávání isosorbit-2-acylátu již přítomného ve výchozím materiálu nebo kontinuálně vznikajícího, čímž se izoluje isosorbit-2-acylát v co možno nejčistší formě, který se pak ve druhém stupni o sobě známým způsobem esterifikuje kyselinou dusičnou za vzniku 5-nitrátu isosorbit-2-acylátu, který se pak ve třetím stupni o sobě známým způsobem parciálně hydrolyzuje za vzniku čistého isosorbit-5-nitrátu.

Isosorbit-2-acylát izolovaný v závěru prvního reakčního stupně je možno před zpracováním ve druhém reakčním stupni dále čistit, například novou destilací, extrakcí nebo, a to s výhodou, krystalizací.

Ve srovnání s výše zmíněnými známými postupy má způsob podle vynálezu tu přednost, že je při něm možno použít jako výchozí materiál snadněji přístupný a mnohem levnější isosorbit.

Navíc zahrnuje způsob podle vynálezu pouze tři reakční stupně, které jsou technicky snadno proveditelné. Konečně pak celkový výtěžek způsobu podle vynálezu je podstatně vyšší než výtěžky dosahované shora zmíněnými známými postupy.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

K 146 g (1 mol) isosorbitu a 230 g (1 mol)

isosorbit-2,5-diacetátu se přidají 2 g methoxydraselného a směs se destiluje ve vakuu přes destilační kolonu. Izoluje se 360 g destilátu vroucího při 98 až 100 °C/10 Pa, který v předloze ochotně krystaluje. Destilát je tvořen převážně isosorbit-2-acetátem (85 až 95 %) s malými množstvími isosorbitu, isosorbit-2,5-diacetátu a stopami isosorbit-5-acetátu. Po jediném překrystalování, například z acetonu, se získá isosorbit-2-acetát o čistotě vyšší než 99 %, o teplotě tání 80 °C. Zbytek po odpaření rozpouštědla z matečných louhů po této krystalizaci se znovu transacyluje nebo se přidá k další šarži, takže je možno docílit téměř kvantitativní výtěžek isosorbit-2-acetátu.

Příklad 2

146 g (1 mol) isosorbitu, 60 g (1 mol) kyseliny octové a 1 g p-toluensulfonové kyseliny se ve 250 ml benzenu zahřívá k varu pod zpětným chladičem opatřeným odlučovačem vody až do oddělení teoretického množství reakční vody (18 ml). Získaná směs sestávající z cca stejných podílů isosorbitu, isosorbit-2-acetátu, isosorbit-5-acetátu a isosorbit-2,5-diacetátu se podrobí transacylaci tak, že se k ní přidají 2 g uhlíkatu draselného a výsledná směs se podrobí destilaci. Při 98 až 100 °C/10 Pa přejde 180 g destilátu, který v předloze krystalicky ztuhne. Složení tohoto destilátu odpovídá složení uvedeného v příkladu 1.

Příklad 3

188 g (1 mol) isosorbit-5-acetátu se po přidání 1 g natriumhydridu zpracuje analogickým způsobem jako v příkladu 1. Získá se 180 g destilátu, který má obdobné složení jako produkt získaný v příkladu 1.

Příklad 4

K 146 g (1 mol) isosorbitu a 1 g octanu sodného se při teplotě cca 100 °C přidá 102 g (1 mol) acethydridu, směs se 0,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se reakcí vzniklá kyselina octová oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy až do teploty destilačního zbytku cca 140 °C. Podle analýzy je zbytek tvořen zhruba stejnými podíly isosorbitu, isosorbit-2-acetátu, isosorbit-5-acetátu a isosorbit-2,5-diacetátu. Následující transacylací a destilací, prováděnou postupem podle příkladu 1, se získá 182 g surového isosorbit-2-acetátu, který po překrystalování z 200 ml acetonu poskytne 92 g čistého isosorbit-2-acetátu o teplotě tání 80 °C. Zbytek po zahuštění filtrátu (90 g) se po přidání 0,5 g octanu sodného znovu podrobí transacylaci, přičemž se opět dosáhne téměř kvantitativního výtěžku surového isosorbit-2-acetátu. V tomto případě se shora popsaným způsobem získá 43 g čistého

isosorbit-2-acetátu a 46 g zbytku. Další destilací v přítomnosti octanu sodného je možno ze 46 g tohoto zbytku získat 44 g surového isosorbit-2-acetátu, z něhož se po překrystalování izoluje 26 g čistého isosorbit-2-acetátu. Tímto způsobem se získá celkem 161 g čistého isosorbit-2-acetátu, což odpovídá 83 % teorie, a 18 g zbytku, který je možno použít při dalších transacylacích. Opakováním shora popsaného postupu nebo přidáním shora zmíněného zbytku k následující acylační šarži je možno dosáhnout téměř kvantitativního výtěžku čistého isosorbit-2-acetátu.

Příklad 5

Nahradí-li se kyselina octová popsaná v příkladu 2, resp. acetanhydrid popsaný v příkladu 4 příslušnými přímými nebo rozvětvenými homologickými karboxylovými kyselinami, resp. anhydridy karboxylových kyselin, nebo provádí-li se acylace isosorbitu za použití odpovídajícího halogenidu karboxylové kyseliny nebo esteru karboxylové kyseliny, nebo použije-li se při práci postupem podle příkladu 1 jako výchozí materiál směs isosorbitu a odpovídajícího isosorbit-2-diacylátu nebo použije-li se při práci postupem podle příkladu 3 jako výchozí materiál příslušný čistý isosorbit-5-acylát, získají se po katalytické transacylaci ve srovnatelné kvalitě a výtěžcích jako v předcházejících příkladech následující isosorbit-2-acyláty:

2-formylisosorbit o teplotě tání 62 °C,
2-propionylisosorbit o teplotě tání 47 °C,
2-butyrylisosorbit o teplotě tání 51 až 52 °C,
2-valerylisosorbit o teplotě tání 39 až 40 °C,
2-kapraonylisosorbit o teplotě tání 57 °C,
2-isobutyrylisosorbit ve formě oleje,
2-isovalerylisosorbit ve formě oleje,
2-pivaloylisosorbit o teplotě tání 58 °C.

Příklad 6

Katalytická transacylace probíhá i tehdy, nahradí-li se katalyzátory uvedené v příkladech 1 až 4 některým z následujících katalyzátorů:

methansulfonová kyselina,
benzensulfonová kyselina,
p-toluensulfonová kyselina,
kyselina fosforečná,
octan amonný,
octan draselný,
octan vápenatý,
octan barnatý,
octan nikelnatý,
octan kobaltnatý,
octan olovnatý,
propionát sodný,
butyrát amonný,
isobutyrylát draselný,
kapronát sodný,

uhličitan sodný,
uhličitan vápenatý,
hydrid draselný,
hydrid vápenatý,
ethoxid sodný,
terc.butoxid draselný,
oxid hlinitý,
hydroxid sodný,
hydroxid draselný,
hydroxid vápenatý,
triethylamin,
4-dimethylaminopyridin,
trifenyloamin,
cetyltrimethylamoniumbromid,
tetrabutylamoniumhydrogensulfát,
benzyltriethylamoniumchlorid,
tetraethylamoniumhydroxid,
benzyltrifenyfosfoniumbromid.

Tak ze 146 g (1 mol) isosorbitu a 230 g (1 mol) isosorbit-2,5-diacetátu se po přidání 1 až 2 g některého z výše uvedených katalyzátorů a po zpracování směsi analogickým postupem jako v příkladu 1 získá 340 až 365 g destilátu, který ztuhne na krystalický materiál. Produkt má složení uvedené v příkladu 1.

Příklad 7

K nitrační směsi připravené ze 130 g 65% kyseliny dusičné a 400 ml acetanhydridu se za chlazení a míchání při teplotě 5 až 10 °C postupně přidá 188 g čistého isosorbit-2-acetátu. Reakční směs se při shora uvedené teplotě ještě další hodinu míchá, pak se vylije do 1 litru vody a extrahuje se dvakrát vždy 300 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se opatrně promyjí zředěným vodným roztokem uhličitanu sodného a pak se z nich odpaří rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v 500 ml methanolu, přidá se 5 ml 35% methanolickeho roztoku methoxidu sodného a směs se nechá stát při teplotě místnosti tak dlouho, až chromatografie na tenké vrstvě svědčí o úplné konverzi (zhruba 1 hodinu). Po neutralizaci kyselinou octovou se roztok odpaří ve vakuu k suchu a zbytek se překrystaluje ze 300 ml vody. Získá se 160 g (85 % teorie) isosorbit-5-nitrátu o teplotě tání 93 °C.

Příklad 8

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 7 s tím rozdílem, že se čistý isosorbit-2-acetát nahradí 188 g surového isosorbit-2-acetátu získaného při destilacích popsaných v příkladech 1 až 4. Zbytek po neutralizaci a odpaření methanolickeho roztoku k suchu se rozpustí při teplotě 40 °C v 500 ml vody a roztok se extrahuje 100 ml směsí stejných dílů toluenu a petroletheru. Organický extrakt obsahuje malé množství isosorbit-2,5-dinitrátu. Vodná fáze se zahustí na objem 400 ml, ochladí se na 0 °C a

vykrystalovaný isosorbit-5-nitrát se odsaje. Tímto způsobem se získá 135 g (71 % teorie) produktu o teplotě tání 93 °C.

Příklad 9

Namísto isosorbit-2-acetátu používaného

v příkladech 7 a 8 se analogicky podrobí esterifikaci kyselinou dusičnou a následující parciální hydrolýze přímé nebo rozvětvené homologické isosorbit-2-acyláty připravené podle příkladu 5. Ve výtěžku mezi 70 až 85 % se získá isosorbit-5-nitrát o teplotě tání 93 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby isosorbit-5-nitrátu přípravou isosorbit-2-acylátu, esterifikací tohoto isosorbit-2-acylátu kyselinou dusičnou za vzniku 5-nitrátu isosorbit-2-acylátu a následující parciální hydrolýzou tohoto 5-nitrátu isosorbit-2-acylátu za vzniku isosorbit-5-nitrátu, vyznačující se tím, že se isosorbit-2-acylát, který se podrobuje reakci s kyselinou dusičnou, připraví tak, že se směs po acylaci isosorbitu, obsahující různá množství isosorbitu, isosorbit-2-acylátu, isosorbit-5-acylátu nebo/a isosorbit-2,5-diacylátu, nebo čistý isosorbit-5-acylát nebo ekvimolární směs isosorbit-2,5-diacylátu a isosorbitu, podrobí transacylační reakci v přítomnosti katalyzátoru, přítomný isosorbit-2-acylát, se z reakční směsi oddělí frakční destilací a oddělený isosorbit-2-acylát se popřípadě podrobí dalšímu čištění, přičemž všemi shora uvedenými acylovými zbytky se miní zbytky přímých nebo rozvětvených alifatických karboxylových kyselin s 1 až 6 atomy uhlíku.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se

tím, že se jako transesterifikační katalyzátor použije sulfonová kyselina, anorganická kyselina, uhličitán kovu nebo uhličitán amonný, kovová nebo amonná sůl přímé nebo rozvětvené alkylkarboxylové kyseliny s 1 až 6 atomy uhlíku, hydrid alkalického kovu, hydrid kovu alkalické zeminy, alkoxid alkalického kovu nebo alkoxid kovu alkalické zeminy, odvozený vždy od alkanolu obsahujícího nejvýše 4 atomy uhlíku, oxid kovu nebo hydroxid kovu, triethylamin, 4-dimethylaminopyridin, trifenylamin, cetyltrimethylamoniumbromid, tetrabutylamonium-hydrogensulfát, benzyletriethylamoniumchlorid, tetraethylamoniumhydroxid nebo benzyltrifenylfosfoniumbromid.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako isosorbit-acylát použije isosorbit-acetát.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se frakční destilací oddělený isosorbit-2-acylát vyčistí překrystalováním nebo extrakcí.