



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219985
(11) (B1)

[51] Int. Cl.³
C 07 C 91/20

(22) Přihlášeno 22 05 81
(21) (PV 3815-81)

(40) Zveřejněno 27 08 82

(45) Vydáno 15 10 85

(75)
Autor vynálezu

ČAPEK KAREL ing. CSc., JARÝ JIŘÍ doc. ing. CSc., KOSTKAN JAN,
MATERNOVÁ MILENA ing., POTÁČOVÁ MILOSLAVA, ŠIMON JAN ing.,
PRAHA

(54) Způsob zpracování reakční směsi po redukci 2-acetamido-3-hydroxy-1-(4-nitrofenyl)-1-propanonu 2-propanolátem hlinitým nebo směsí 2-propanolátu a chloro-bis-(2-propanolátu) hlinitého

1

2

Způsob zpracování reakční směsi po redukci 2-acetamido-3-hydroxy-1-(4-nitrofenyl)-1-propanonu (I) 2-propanolátem hlinitým nebo směsí 2-propanolátu hlinitého a chloro-bis-(2-propanolátu) hlinitého (tzv. Meerweinova, Ponndorfova a Varleyova redukce).

Účelem vynálezu je zpracování reakční směsi po redukci látky I směsí 2-propanolátu hlinitého a chloro-bis-2-propanolátu hlinitého, resp. 2-propanolátu hlinitého.

Podle vynálezu se jedná o způsob zpracování, vyznačený tím, že účinkem vodného alkoholového roztoku nebo vodného alkoholového roztoku a báze na reakční směs po redukci látky I vznikne sraženina, obsahující vedle D,L-threo-2-acetamido-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiolu (II) sloučeniny hliníku. K uvolnění látky II dochází účinkem vody, vodných roztoků zásad anebo vodných roztoků zásad a alkoholu.

Vynález se týká způsobu zpracování reakční směsi po redukci 2-acetamido-3-hydroxy-1-(4-nitrofenyl)-1-propanonu (I) 2-propanolátem hlinitým nebo směsí 2-propanolátu hlinitého a chloro-bis-(2-propanolátu) hlinitého, tj. po Meerweinově, Ponndorfové a Varleyově redukci.

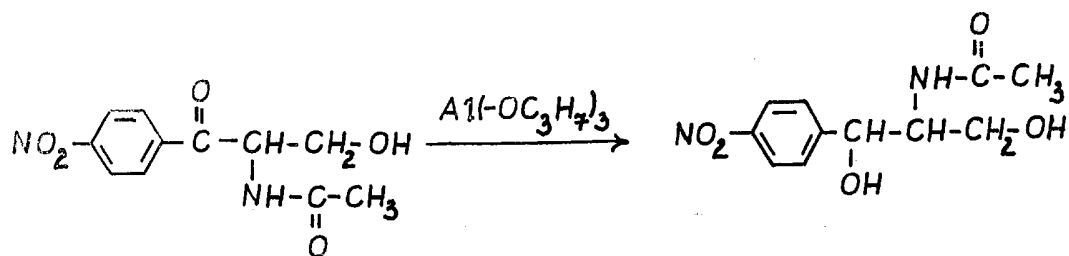
Redukce 2-acetamido-3-hydroxy-1-(4-nitrofenyl)-1-propanonu (I) 2-propanolátem hlinitým nebo směsí 2-propanolátu a chloro-bis-(2-propanolátu) hlinitého na D,L-threo-2-acetamido-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiol (II) je jedním z reakčních stupňů při výrobě antibiotika chloramfenikolu. Podle známého postupu se reakční směs po shora specifikované redukci rozkládá kyselinami, obvykle kyselinou chlorovodíkovou, čímž se alkoxydy hlinité a jejich reakční produkty převedou na ve vodě rozpustné hlinité soli. Po podání dalšího množství kyseliny a ohrátí reakční směsi se produkt redukce, tj. látka II, zhydrolysuje na D,L-threo-2-amino-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiol (III), který se z reakční směsi krystalisací isoluje ve formě své soli, obvykle hydrochloridu. Tento způsob zpracování směsi má několik nevýhod. Při redukci látky I účinkem 2-propanolátu hlinitého nebo směsí 2-propanolátu hlinitého a chloro-bis-2-propanolátu hlinitého vznikají vedle požadovaného derivátu II také vedlejší produkty, rozpustné v reakčním prostředí. Po hydrolyse derivátu II na bázi III, resp. její hydrochlorid, znečišťují tyto vedlejší produkty z reakčního prostředí hydrochlorid, takže pro další použití se musí hydrochlorid těchto produktů zbavit krystalisací. Navíc hlinité soli, přítomné v reakčním prostředí, zvyšují rozpustnost hydrochloridu v tomto prostředí. Dále hlinité soli znemožňují převedení hydrochloridu na bázi III účinkem koncentrovaného roztoku hydroxidu amonného.

Takto dochází ke snížení výtěžku redukce látky I. Tyto nevýhody odstraňuje způsob podle předkládaného vynálezu. Podle tohoto vynálezu se do reakční směsi po redukci 2-acetamido-3-hydroxy-1-(4-nitrofenyl)-1-propanonu (I) účinkem 2-propanolátu hlinitého, resp. směsí 2-propanolátu hlinitého a chloro-bis(2-propanolátu)hlinitého přidá vodný alkohol, např. 95% 2-propanol, 80% ethanol, 90% hexanol, 85% 1,4-butandiol nebo 93% glycerin. Přidáním vodného alkoholu se dosáhne toho, že z reakční směsi

vypadne sraženina, která vedle D,L-threo-2-acetamido-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiolu (II) obsahuje sloučeniny hliníku. Tato sraženina se z reakčního prostředí odstraní filtrací nebo odstředěním. Balastní látky, vznikající při redukci, zůstávají rozpustěny ve filtrátu nebo supernatantu, který neobsahuje vodu a dá se snadno regenerovat a použít při další násadě. V některých případech, např. při použití 93% glycerinu se osvědčuje přidávat vodný alkohol do reakční směsi při zvýšené teplotě (30 až 60 °C), tím se dosáhne toho, že vylučující se sraženina má výhodné mechanické vlastnosti. Lépe se odstřeďuje nebo filtruje. Téhož efektu se dosáhne, použije-li se směsi vodného alkoholu a báze, jako je např. triethylamin, pyridin.

V další části postupu podle vynálezu se ze shora specifikované sraženiny látky II a sloučenin hliníku uvolní látka II, a to tím způsobem, že se na sraženinu působí vodou, vodnými roztoky uhličitanu alkalických kovů, hydroxidem amonným, vodnými roztoky hydroxidů alkalických kovů, případně vodným roztokem alkalických bází, jako je např. triethylamin, pyridin. Hydroxid hlinitý se z reakční směsi odstraní filtrací nebo odstředěním, přičemž látka II je rozpuštěna ve filtrátu nebo supernatantu. V některých případech, jako při použití 95% 2-propanolu k vytvoření sraženiny se osvědčuje uvolňovat látku II v prostředí vodného alkoholu, s výhodou v 10% vodném roztoku ethanolu. Po úpravě pH dříve uvedenými zásadami se zvýšením teploty (30 °C až var) dosáhne toho, že vyloučený hydroxid hlinitý má lepší mechanické vlastnosti. Odstranění hydroxidu hlinitého z reakčního prostředí se provádí buď filtrací, anebo odstředěním. Isolace látky II se provede extrakcí ethylacetátem nebo jiným organickým rozpouštědlem. Druhá možnost izolace látky II z reakčního prostředí je odpaření rozpouštědla.

Výtěžek hydrochloridu je podle předkládaného vynálezu vyšší o 15 až 20 %, oproti dříve popsanému postupu, protože acetamidoderivát II je zbaven nejenom balastních látek, vznikajících při redukci, ale i hlinitých solí. Vynález a jeho účinky jsou blíže osvětleny na následujících příkladech provedení.



Látka I

Látka II

Příklad 1

K 50 ml roztoku produktu Meerweinovy, Ponndorfovy a Varleyovy redukce (50 ml roztoku produktu redukce obsahuje 2,5 g hliníku, látku II, ekvivalentní 12,5 g hydroxymethylketonu I), bylo při 20 °C přilito 37,5 ml 95% vodného roztoku 2-propanolu. Směs byla intenzívně míchána 1 hodinu. Po této době byla pevná fáze odstředěna za 10 minut na centrifuze při 6000 ot/min. Pevná fáze byla 6× promyta 40 ml 2-propanolu. Supernatanty byly spojeny a odpařeny. Bylo získáno 1,859 g tmavočervené sirupovité látky; látka II byla v tomto produktu stanovena pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie (HPLC). Bylo nalezeno méně než 0,1 % látky II.

Vyloučený hlinitý komplex látky II byl rozpuštěn ve 100 ml 10% vodného roztoku ethanolu. Po zalkalizování 8 ml vodného nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla reakční směs zahřáta k varu. Z roztoku se počal vylučovat hydroxid hlinitý. Po jeho odfiltrování byl filtrát odpařen. Bylo získáno 12,332 g látky, ve které bylo pomocí HPLC nalezeno 83 % látky II.

Příklad 2

K 50 ml výše specifikovaných produktů redukce bylo přidáno 18,8 ml 90% vodného roztoku n-hexanolu při teplotě 20 °C. Reakční směs byla zpracována stejným postupem jako v příkladě č. 1. Odstředění trvalo 15 minut. Bylo získáno 1,756 g látky, obsahující podle HPLC méně než 0,1 % látky II.

Vyloučený hlinitý komplex látky II byl rozpuštěn ve 100 ml vody. Po zalkalizování 1 ml koncentrovaného roztoku hydroxidu amonného byla směs ponechána v klidu přes noc při 20 °C. Na druhý den byl vyloučený hydroxid hlinitý odstředěn na centrifuze při 6000 ot/min. Supernatanty byly spojeny a odpařeny. Bylo získáno 11,989 g látky, obsahující podle HPLC 94 % látky II.

Příklad 3

K 50 ml výše specifikovaných produktů redukce bylo přidáno 38,3 ml 93% vodného roztoku glycerinu při teplotě 20 °C. Reakční směs byla zpracována stejným způsobem jako v příkladě č. 1. Odstředění trvalo 25 minut. Bylo získáno 1,795 g látky, obsahující podle HPLC méně než 0,1 % látky II.

Vyloučený hlinitý komplex byl rozpuštěn ve 100 ml 1% vodného roztoku hydroxidu sodného. Po 3 hodinách byl vyloučený hydroxid hlinitý odstředěn za 35 minut na centrifuze při 6000 ot/min. Odpařením superna-

tantu bylo získáno 12,109 g látky, obsahující podle HPLC 68 % látky II.

Příklad 4

K 50 ml výše specifikovaných produktů redukce bylo přidáno 38,3 ml 93% vodného roztoku glycerinu při teplotě 60 °C. Reakční směs byla zpracována stejným způsobem jako v příkladě č. 1. Odstředění trvalo 15 minut. Bylo získáno 1,815 g látky, obsahující podle HPLC méně než 0,1 % látky II.

Vyloučený hlinitý komplex acetamidoderivátu II byl rozpuštěn ve 100 ml vody. K roztoku bylo přidáno 8 ml triethylaminu. Směs byla za intenzívního míchání uvedena k varu. Po 2 hodinách byl vyloučený hydroxid hlinitý odfiltrován. Odpařením filtrátu bylo získáno 13,294 g látky, obsahující podle HPLC 76 % látky II.

Příklad 5

K 50 ml výše specifikovaných produktů redukce bylo přidáno 37,5 ml 95% vodného roztoku 2-propanolu a 1,8 ml triethylaminu. Reakční směs byla zpracována stejným způsobem jako v příkladě č. 1. Odstředění trvalo 5 minut. Bylo získáno 2,815 g směsi, obsahující podle HPLC méně než 0,1 % látky II.

Vyloučený hlinitý komplex látky II byl zpracován způsobem popsaným v příkladě č. 1. Bylo získáno 14,379 g látky, obsahující podle HPLC 53 % látky II.

Příklad 6

K 50 ml výše specifikovaných produktů redukce bylo přidáno 7,8 ml 80% vodného roztoku ethanolu. Reakční směs byla zpracována stejným způsobem jako v příkladě č. 1. Odstředění trvalo 20 minut. Bylo získáno 1,737 g látky, obsahující podle HPLC méně než 0,1 % látky II.

Vyloučený hlinitý komplex látky II byl zpracován stejným způsobem jako v příkladě č. 1. Bylo získáno 12,289 g látky, obsahující podle HPLC 87 % látky II.

Příklad 7

K 50 ml výše specifikovaných produktů redukce bylo přidáno 42,5 ml 85% vodného roztoku 1,4-butandiolu. Reakční směs byla zpracována stejným způsobem jako v příkladě č. 1. Bylo získáno 1,761 g látky, obsahující podle HPLC méně než 0,1 % látky II. Vyloučený hlinitý komplex byl zpracován způsobem popsaným v příkladě č. 1. Bylo získáno 12,291 g látky, obsahující podle HPLC 88 % acetamidoderivátu II.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob zpracování reakční směsi po redukci 2-acetamido-3-hydroxy-1-(4-nitrofenyl)-1-propanonu 2-propanolátem hlinitým nebo směsí chloro-bis-(2-propanolátu) hlinitého a 2-propanolátu hlinitého, vyznačující se tím, že se k této reakční směsi přidá při 20 až 85 °C vodně alkoholický roztok o hmotnostní koncentraci 20 až 99 % v množství, které odpovídá obsahem vody 1 až 4 molům vody na 1 mol do reakce použitého hliníku, načež vyloučená sraženina, která obsahuje D,L-threo-2-acetamido-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiol a sloučeniny hliníku se oddělí a působením vody, nebo vodného roztoku zásad, nebo vodně alkoholickým roztokem o hmotnostní koncentraci alkoholu

1 až 80 %, nebo vodně alkoholickým roztokem zásady se ze sraženiny uvolní D,L-threo-2-acetamido-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiol.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se k reakční směsi společně s vodným roztokem alkoholu přidá zásada.

3. Způsob podle bodů 1, 2 vyznačující se tím, že použitý alkohol je jednosytný, dvojsytný nebo trojsytný s počtem atomů uhlíku 1 až 6.

4. Způsob podle bodů 1, 2, 3 vyznačující se tím, že jako zásada se používá hydrogenuhlíčan alkalických kovů, hydroxid alkalických kovů, hydroxid amonný, triethylamin nebo pyridin.