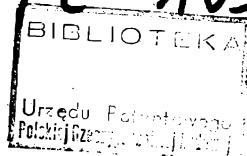


Opublikowano dnia 15 lutego 1955 r.

URZĄD PATENTOWY



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 37339

Kl. 12o, 16

Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne Przedsiębiorstwo Państwowe*)

Kraków, Polska

Sposób wytwarzania *d, l*-treo-1-(*p*-nitrofenylo) -2-dwuchloroacetamido-1,3-propandiolu (chloromycetyny)

Udzielono patentu z mocą od dnia 8 stycznia 1954 r.

Jednym z ważnych etapów przy otrzymywaniu chloromycetyny jest hydroliza i ekstrakcja produktu otrzymanego w wyniku redukcji alkoholanem glinu alfa-dwuchloroacetamido-beta-hydroksy-*p*-nitropropiofenonu lub alfa-acetamid-beta-hydroksy-*p*-nitropropiofenolu. Dotychczasowe przepisy opisujące to stadium podają kilka sposobów hydrolizy. Przy stosowaniu hydrolizy wodą otrzymuje się produkty poreakcyjne, w których w wodnej zawieszynie znajduje się wodorotlenek glinu, prawie niemożliwy do odsączenia. Przy stosowaniu hydrolizy suchej substancji według patentu nr 36028, praktyczne przeprowadzenie operacji jest bardzo uciążliwe. Wybieranie suchej masy z reaktora jest trudne, produkt poreakcyjny przyczepia się silnie do ścian reaktora, a przy odrywaniu go uszkadza się cenną emalię. Aby go osuszyć zupełnie, preparat należy suszyć w suszarni co praktycznie trwa nieraz 48 godzin.

Tak wysuszony preparat należy przetrzeć przez sito i dopiero potem poddawać hydrolizie. Podczas długotrwałego ogrzewania (w suszarni) następuje częściowy rozkład chloromycetyny. Według patentu nr 36028 do ekstrakcji wodorotlenku glinu stosuje się etanol rozcieńczony wodą. Wiadomo zaś, że w wodzie chloromycetyna jest trudno rozpuszczalna. Podobnie (nieco tylko lepiej) rozpuszcza się ona w roztworze alkoholowo-wodnym.

Wymienione powyżej czynności prowadzą wprawdzie do otrzymania w efekcie końcowym chloromycetyny, operacje jednak z tym związane są bardzo trudne. Proces osuszania produktu poredukcyjnego jest technicznie trudny do przeprowadzenia i stwarza w praktyce wiele kłopotów.

Sposób prowadzenia hydrolizy i ekstrakcji przy produkcji chloromycetyny według wynalazku polega na tym, że rozpuszczalnik, np. alkohol, użyty przy redukcji odparowuje się tylko częściowo, produkt rozcieńcza bezwodnym rozpuszczalnikiem organicznym, np. bezwodnym

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcami wynalazku są Zofia Kosiara, Adam Silberring i Andrzej Hauser.

alkoholem i poddaje hydrolizie w postaci roztworu. Wytrącony wodorotlenek glinu odsącza się, przy czym sączenie przebiega łatwo. Osad przemywa się nierozcieńczonym rozpuszczalnikiem organicznym, np. alkoholem (rektyfikatem). Postępując w ten sposób uzyskuje się zwiększenie wydajności gotowego produktu, wydatne skrócenie cyklu produkcyjnego i wybitne skrócenie poszczególnych operacji. Wszystkie operacje bieżą szybko i gładko, co w poprzednio stosowanych metodach było tylko częściowo osiągnięte.

Przykład. 8 kg alfa-dwuchloroacetamido-beta-hydroksy-*p*-nitropropiofenonu rozpuszczonego w 35 kg bezwodnego izopropanolu redukuje się w ciągu 18 godzin w temperaturze 60–63°C roztworem surowego izopropylanu glinu w alkoholu izopropylowym. Podczas redukcji przepuszcza się przez reaktor strumień suchego azotu, który poprzez kolumnkę unosi wytworzony w wyniku reakcji aceton. Po skończeniu redukcji odparowuje się z reaktora częściowo rozpuszczalnik. Odparowanie prowadzi się pod próżnią do uzyskania gęstej, ale jeszcze ciekłej masy. Z chwilą uzyskania pożądanej konsystencji dodaje się do reaktora 20 l bezwodnego etanolu i po całkowitym rozpuszczeniu produktu poreakcyjnego (około 0,5 godziny) hydrolizuje się go 120 l wrzącego 80% etanolu. Osad odsącza się i przemywa parokrotnie wrzącym nierozcieńczonym etanolem

(rektyfikatem). Połączone przesącze stęży się w próżni, po czym wytrąca się surową chloromycetyną wodą. Uzyskaną w ten sposób surową chloromycetyną w ilości około 12,5 kg (na mokro) nie poddaje się suszeniu, tylko od razu krystalizuje się z wody, otrzymując 4,95 kg *d*,1-*treo*-1-(*p*-nitrofenylo)-2-dwuchloroacetamido-1,3-propandiolu, który odpowiada wszystkim warunkom stawianym dla tego preparatu (zawartość 99,7%, temperatura topnienia 153–154°C). Stanowi to 61% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania *d*-1-*treo*-1-(*p*-nitrofenylo)-2-dwuchloroacetamido-1,3-propandiolu (chloromycetyny), znamienny tym, że produkt otrzymany w wyniku redukcji alkoholanem glinu alfa-dwuchloroacetamido-beta-hydroksy-*p*-nitropropiofenonu lub alfa-acetamido-beta-hydroksy-*p*-nitropropiofenonu uwalnia się od rozpuszczalnika użytego przy redukcji tylko częściowo i ciekły jeszcze rozpuszcza w bezwodnym organicznym rozpuszczalniku i w postaci roztworu poddaje hydrolizie, po czym wytrącony wodorotlenek glinu odsącza się i przemywa rozpuszczalnikiem organicznym nie rozcieńczonym wodą.

Krakowskie Zakłady

Farmaceutyczne

Przedsiębiorstwo Państwowe

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych