



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

208910

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 06 05 68

(21) (PV 3308-68)

(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

(54) Způsob krystalizace racemického hydrochloridu 1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu

Vynález se týká způsobu krystalizace racemického hydrochloridu 1-(p-nitrofenyl) 2-amino-1,3-propandiolu, důležitého meziprojektu syntetické výroby antibiotika chloramfenikolu. Tato sloučenina se vyrábí hydroxymethylací 2-acetamido-p-nitroacetofenonu, Meerwein-Ponndorfovou redukcí vzniklého 2-hydroxymethyl-2-acetamido-p-nitroacetofenonu na 1-(p-nitrofenyl)-2-acetamido-1,3-propandiol, z kterého se hydrolýzou kyselinou solnou získává surový racemický hydrochlorid 1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu. Surový racemický hydrochlorid se před dalším zpracováním čistí krystalizací.

Poněvadž však rozpustnost tohoto meziprojektu, a to již v reakčním roztoku po desacetylaci a zejména při čištění krystalizací z vody, je značná, nejsou výtěžky v této fázi příliš uspokojivé, pohybují se nejvýše kolem 85–90 %.

Bylo zjištěno, že příčinou neuspokojivých výtěžků při přípravě racemického hydrochloridu 1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu jsou jednak produkty vedlejších reakcí, vznikající již v průběhu Meerwein-Ponndorfovy redukce, jednak již zmíněná značná rozpustnost látky ve vodném prostředí. Po izolaci krystalického produktu, ať již z reakční směsi nebo po krystalizaci, zůstává jeho značný podíl v matečných loužích, ze kterých se již nedá získat.

Ve snaze z hospodárnit tento důležitý stupeň syntézy chloramfenikolu byl vypracován způsob krystalizace hydrochloridu 1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu z vodného prostředí podle tohoto vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se krystalizace provádí z vodného prostředí, obsahujícího 5–50 % hydrochloridu L-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu, vztaženo na hmotnost výchozí racemické sloučeniny a kyselinu solnou v množství, které je ekvivalentní přítomnému L-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu.

Uvedeným způsobem je možno zvýšit výtěžky žádaného produktu i v provozních podmínkách o 5–10 %, a to jednak při izolaci surového racemického hydrochloridu 1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu z reakční směsi, jednak při jeho čištění krystalizací. Používaný L-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiol je odpadní produkt dalšího stupně syntézy, který dosud nebylo možno nijak využít, takže se výrobní náklady nijak nezvyšují. Rovněž při izolaci nejsou žádné potíže, poněvadž opticky aktivní L-složka zůstává v roztoku a nijak vykrystalovaný produkt neznečišťuje.

Příklady provedení:

1. Vliv přídavku různých množství L-báze na výtěžek krystalizace: Ve 150 ml vody se rozpustí při 60 °C 50 g racemického hydrochloridu 1-(p-nit-

208 910

rofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu, přidá se 10 g L-formy této sloučeniny (tj. 11,5 %) a 24 ml konc. kyseliny solné. Ochlazením tohoto roztoku na 0 °C se vyloučí produkt, který se odsaje, promyje vodou a usuší. Výtěžek krystalizace je 48,8 g, tj. 97,6 %, $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$, $[\alpha]_D^{20}$ matečných louhů je +1,8 –2°.

2. Ve 150 ml vody se rozpustí při 60 °C 50 g racemického hydrochloridu 1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu, přidá se 25 g L-formy této sloučeniny, (tj. 28,9 %) a 30 ml koncentrované kyseliny solné. Ochlazením roztoku na 0 °C se vyloučí produkt, který se odsaje, promyje vodou a usuší. Výtěžek 49,2 g (tj. 98,4 %), $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$, $[\alpha]_D^{20}$ matečných louhů je +4,5 –4,8°.

3. Pro srovnání jsou uvedeny výtěžky krystalizace dosavadním způsobem:

Ve 150 ml vody se rozpustí při 60 °C 50 g racemického hydrochloridu, přidá se 20 ml kyseliny solné, ochladí se na 0 °C, vyloučený produkt se odsaje, promyje vodou a usuší. Výtěžek je 44 g, tj. 88 %.

4. V 75 ml vody a 75 ml 32 %ní kyseliny solné se rozpustí při 75 °C 50 g racemického hydrochloridu, ochladí se na 0 °C, vyloučený produkt se odsaje, promyje vodou a usuší. Výtěžek je 46 g, tj. 92 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob krystalizace racemického hydrochloridu 1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu z vodného prostředí, vyznačující se tím, že se krystalizace provádí z vodného prostředí, obsahujícího 5–50 % L-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propan-

diolu, vztaženo na hmotnost výchozí racemické sloučeniny, a kyselinu solnou v množství, které je ekvivalentní přítomnému L-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu.