



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

209253

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 79/16

(22) Přihlášeno 31 12 66
(21) (PV 8441-66)

(40) Zveřejněno

(45) Vydáno 01 05 83

(75)

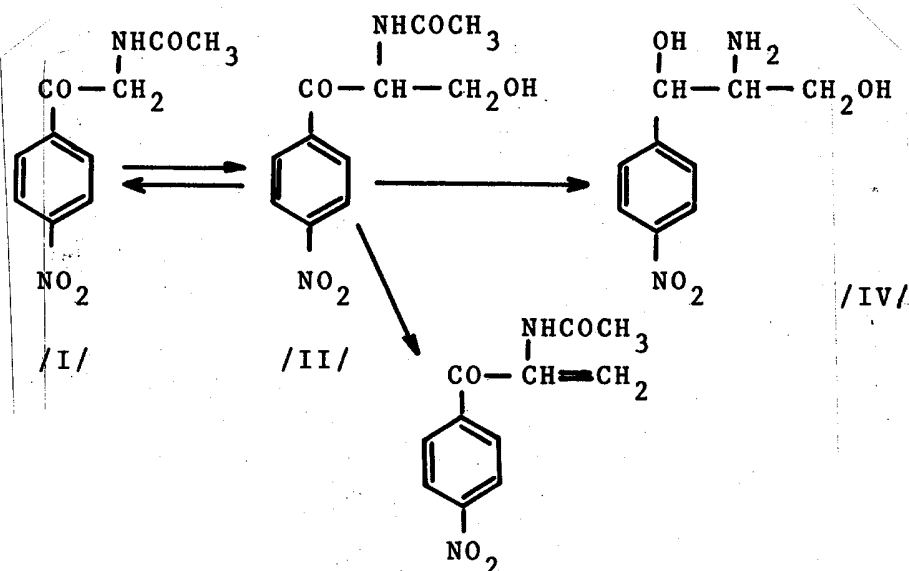
Autor vynálezu

PAVIENSKÝ LADISLAV ing., HOSTIVICE, KVITA VRATISLAV RNDr.
CSc., PRAHA a NEDBAL JINDŘICH, ŠESTAJOVICE

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

Vynález se týká způsobu výroby racemického 1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu (IV), důležitého meziproduktu syntézy chloramfenikolu. Tato sloučenina se až dosud vyráběla hydroxy-

methylací 2-acetamino-p-nitroacetofenonu (I) a Meerwein - Ponndorfovou redukcí vzniklého 2-hydroxymethyl-2-acetamino-p-nitroacetofenonu (II):



209253

Meerwein — Ponndorfova redukce látky II se dosud prováděla jako samostatná operace, a to účinkem isopropylátu hlinitého nebo lépe směsí isopropylátu s chlorisopropylátem hlinitým. Podrobným sledováním průběhu bylo shledáno, že redukce ketoskupiny látky I neprobíhá zcela hladce. Kromě již dříve v reakční směsi zjištěného 2-acetamino-p-nitrofenylakrylofenonu (III), vznikajícího dehydratací, byla chromatografií na tenké vrstvě zjištěna též přítomnost látky I, která nepochybně vznikla dehydroxymethylací látky II. Bylo ověřeno, že tato reakce probíhá velmi snadno, neboť produkt dehydroxymethylace lze prokázat chromatografií na tenké vrstvě již po několikahodinovém stání roztoku látky II v methanolu při teplotě místnosti. Vedle toho se podařilo zjistit, že na rozdíl od látky II se látka I redukuje Meerwein-Ponndorfovou reakcí velmi obtížně.

Zjištění tak značných rozdílů mezi rychlostmi jednotlivých reakcí, tj. redukcí látky I, její hydroxymethylací na látku II a její následující redukcí za vzniku racemické báze IV dalo podnět k vypracování způsobu výroby racemického 1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu hydroxymethylací 2-acetamino-p-nitroacetofenonu a redukcí vzniklého 2-hydroxymethyl-2-acetamino-p-nitroacetofenonu isopropylátem hlinitým, popř. směsí isopropylátu a chlorisopropylátu hlinitého, podle tohoto vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se hydroxymethylace a redukce provádějí současně v jedné operaci.

Uvedenou redukci lze provádět s použitím polymerů formaldehydu, s výhodou paraformaldehydu, v prostředí isopropanolu při teplotě bodu varu reakční směsi nebo v témže prostředí v uzavřené nádobě a při teplotě 105–115 °C.

Při provedení způsobu podle vynálezu se zpravidla postupuje tak, že se nejprve připraví roztok chlorisopropylátu hlinitého v isopropanolu, do kterého se vnese acetaminoketon I a paraformaldehyd nebo trioxymethylen. Nejprve se směs za atmosférického tlaku zahřeje k varu nebo v autoklávu na teplotu okolo 110 °C, po proběhnutí

reakce se za vakua pomalu oddestiluje isopropanol, odparek se rozloží zředěnou kyselinou solnou a ochlazením vyloučený hydrochlorid IV se odsaje. Chromatogramy na tenké vrstvě Al_2O_3 , pořízené v průběhu reakce, prokazují jasně úbytek výchozí látky I a plynulé přibývání racemické báze IV. Vzhledem k tomu, že skvrna odpovídající látce II je sotva znatelná a nepřesahuje nikdy 5 %, je tím též doložen značný rozdíl rychlostí reakcí $\text{I} \rightarrow \text{II} < \text{II} \rightarrow \text{IV}$.

Způsob podle vynálezu je výhodný především tím, že reakce látky I na látku II se neprovádí jako samostatná operace, čímž odpadá ztráta látky II, způsobená její částečnou rozpustností ve vodných matečných loužích, z nichž se izoluje odsátím nebo odstředěním, dále se ušetří značné množství pomocných látek (methanol, dichlorethan) používaných při hydroxymethylaci a konečně se zkrátí celá syntéza chloramfenikolu a zvýší kapacita výrobního zařízení.

Příklady

1. Do roztoku chlorisopropylátu hlinitého, připraveného z 15 g hliníku, 0,1 g HgCl_2 , 1,25 g CCl_4 , 12,5 g POCl_3 a 450 ml isopropanolu, se přidá 50 g 2-acetamino-p-nitroacetaminofenonu a 10 g paraformaldehydu a směs se za míchání vaří 2 hodiny. Pak se za sníženého tlaku během 30 minut isopropanol oddestiluje a hustý odparek se rozloží 1 hodinovým záhřevem na 70 °C se směsí 220 ml konc. kyseliny solné a 100 ml vody. Surový hydrochlorid IV, vyloučený ochlazením směsi na –5 °C, se odsaje, překrystaluje za přídavku 2 g kyseliny vinné a rozloží 2% ním vodným amoniakem. Uvolněná racemická báze IV se odsaje a usuší při 50 °C. Výtěžek 29,6 g (62,74 %).

2. Reakční směs připravená stejně jako v příkladě 1 se umístí do autoklávu a zahřívá 2 hodiny na 110 °C. Po ochlazení se směs přelije do destilační nádoby a za míchání se isopropanol během 30 minut oddestiluje. Další postup jako v příkladě 1. Výtěžek je 30,6 g (65 %).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby racemického 1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu hydroxymethylací 2-acetamino-p-nitroacetofenonu a redukcí vzniklého 2-hydroxymethyl-2-acetamino-p-nitroacetofenonu isopropylátem hlinitým, popřípadě směsí isopropylátu a chlorisopropylátu hlinitého, vyznačující se tím, že se hydroxymethylace a redukce provádějí současně v jedné operaci.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí s použitím polymerů formaldehydu, s výhodou paraformaldehydu, v prostředí isopropanolu, při teplotě varu reakční směsi.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v prostředí isopropanolu, v uzavřené nádobě, při teplotě 105–115 °C.