



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

204884

(11) (B1)

/22/ Přihlášeno 28 06 79
/21/ /PV 4490-79/

(51) Int. Cl.³
C 07 C 49/82
C 07 B 20/00

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 15 12 82

(75)

Autor vynálezu

HEŘT MIROSLAV, PRAHA, NEDBAL JINDŘICH, ŠESTAJOVICE
a BARTLOVÁ VĚRA ing., PRAHA

(54) Způsob racemizace L-p-nitro- α -acetamido- β -hydroxypropiofenonu

1

Vynález se týká způsobu racemizace L-p-nitro- α -acetamido- β -hydroxypropiofenonu, důležitého meziproduktu syntézy antibiotika chloramfenikolu.

Jak je známo, vychází syntéza chloramfenikolu z p-nitroacetofenonu, který se bromuje na α -brom-p-nitroacetofenon. Ten reakcí s hexametylentetraminem tvoří adiční sůl, která se rozkládá kyselinou chlorovodíkovou na hydrochlorid α -amino-p-nitroacetofenonu. Ten se bez izolace acetyluje acetanhydridem na α -acetamido-p-nitroacetofenon, který se izoluje. V dalším stupni se tento derivát hydroxymetyluje na p-nitro- α -acetamido- β -hydroxypropiofenon, který se po izolaci redukuje chlorisopropylátem hlinitým na p-nitrofenyl-2-acetamido-1,3-propandiol. Ten hydrolýzou chlorovodíkovou kyselinou poskytuje hydrochlorid p-nitrofenyl-2-aminopropandiolu. p-nitrofenyl-2-aminopropandiol, uvolněný ve formě racemické báze z čistého hydrochloridu, se potom štěpí střídavým odkrystalováním obou opticky aktivních komponent z vodného roztoku. Získána D-báze po přečištění reaguje v bezvodém prostředí s dichloroctanem metylnatým na D-chloramfenikol.

Při štěpení racemické báze odpadá jako vedlejší látka L-p-nitrofenyl-2-amino-1,3-propandiol (tzv. L-báze), který byl dříve pro výrobu D-chloramfenikolu nepoužitelný. Protože dosud není znám způsob přímé racemizace L-báze, je nutno používat složitějšího postupu nepřímého.

Odpadní L-báze se nejprve chrání acetylací a získaný L-p-nitrofenyl-2-acetamido-1,3-propandiol se bez izolace oxiduje na L-p-nitro- α -acetamido- β -hydroxypropiofenon, který se racemizuje a ve formě racemátu vrací do výrobního cyklu.

Racemizace L-p-nitro- α -acetamido- β -hydroxypropiofenonu se dosud prováděla tak,

že se reakční směs po oxidaci zalkalizovala a oddělila se organická vrstva. K té se přidal metanol a po úpravě pH na hodnotu 7,5 až 8,0 (hydrogenkarbonátem sodným) probíhala racemizace za míchání při teplotě okolo 40 °C po dobu několika hodin. Ochlazením vyloučený racemický p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenon byl velmi jemný (velikost krystalů 5 až 30 μm), těžko zpracovatelný. Velmi obtížné a zdlouhavé bylo zejména jeho sušení, provázené velkou prašností. Při sušení se produkt spékal a tvořily se hrudky, což spolu s vyšší vlhkostí negativně ovlivňovalo průběh a výtěžek následujícího reakčního stupně, tj. redukce.

Uvedené nedostatky odstraňuje způsob racemizace L-p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu, získaného oxidací L-p-nitrofenyl-2-acetamido-1,3-propandiolu, podle vynálezu, jehož podstata tkví v tom, že se surový produkt po oxidaci přidává k reakční směsi po skončení hydroxymetylace alfa-acetamido-p-nitroacetofenonu v množství 10 až 100 % hmot., s výhodou 40 až 60 % hmot., vztaženo na množství výchozího alfa-acetamido-p-nitroacetofenonu, při teplotě 40 až 50 °C, po ochlazení reakční směsi na teplotu 0 až 25 °C, s výhodou 10 až 15 °C, se vyloučený produkt izoluje a k matečnému louhu se opět při teplotě 40 až 50 °C za stálého udržování pH na hodnotě 7,5 až 10,0, ve více dávkách, například v 8 až 10, přidává pevný L-p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenon, v množství 20 až 50 % hmot., vztaženo na hmotnost matečného louhu, přičemž před první dávkou L-p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu se k matečnému louhu přidá 1 až 5 % hmot. racemického p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu, vztaženo na celkovou hmotnost L-p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu, načež se ochlazením na teplotu 0 až 25 °C, s výhodou 10 až 15 °Celsia, vyloučený racemický produkt izoluje.

Způsobem podle vynálezu bylo nalezeno výhodné prostředí pro racemizaci L-p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu, získaného acetylací a následující oxidací odpadního L-p-nitrofenyl-2-amino-1,3-propandiolu. Surový produkt (obsah sušiny 65 až 75 % hmot.) se racemizuje přidáním do reakční směsi po ukončení hydroxymetylace alfa-acetamido-p-nitroacetofenonu při běžném výrobním cyklu, vycházejícím z p-nitroacetofenonu.

L-p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenon se přidává do reakční směsi po hydroxymetylaci při teplotě 45 °C, kdy je již asi 85 až 95 % teorie vzniklého racemického p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu vykryštalováno. L-p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenon se v reakční směsi, která má pH asi 8,5 až 9,5, téměř okamžitě rozpouští a racemizuje. Směs se ponechá krátkou dobu při teplotě 38 až 45 °C a pak se ochladí na 10 až 15 °C. Vyloučený produkt, který má stejnou kvalitu jako racemický p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenon, získaný obvyklou cestou, se izoluje běžnou technikou. Takto získaný produkt má vyhovující velikost krystalů (80 až 200 μm), při následující redukci se zpracovává bez dřívějších potíží, provázejících zpracování racemického p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu, získávaného původním postupem. Množství L-p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu přidávaného do reakční směsi po hydroxymetylaci alfa-acetamido-p-nitroacetofenonu se může pohybovat v rozmezí 10 až 100 % hmot., vztaženo na násadu alfa-acetamido-p-nitroacetofenonu. Množství nižší než 10 % hmot. by nebylo z ekonomického hlediska výhodné, množství vyšší než 100 % hmot. by reakční podmínky již značně komplikovalo.

Na předchozí postup lze účelně navázat další významnou ekonomizační operaci, která spočívá ve využití matečného louhu, zbývajících po izolaci p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu po skončení hydroxymetylace a racemizaci. Tento matečný louh, jehož pH má hodnotu 7,5 až 9,0, obsahuje metanol, metylenchlorid, formaldehyd, organické látky, zejména alfa-acetamido-p-nitroacetofenon, p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenon a některé vedlejší produkty vznikající během hydroxymetylace, tvoří optimální prostředí pro racemizaci dalšího L-p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu, v němž je vznikající racemát minimálně rozpustný a po ochlazení se vylučuje ve výtěžcích až 95 % teorie.

Matečný louh se nejprve vyhřeje na 40 až 50 °C, potom se ve více dávkách, nejčastěji

v 8 až 10, postupně přidává L-p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenon v množství, které může činit až 50 % hmotnosti matečného louhu. Před první dávkou se do vyhřátého matečného louhu přidá racemický p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenon jako základ (naočkování) pro usnadnění krystalizace vznikajícího racemátu, a to v množství 1 až 5 % hmot., vztaženo na hmotnost L-ketonu, určeného k racemizaci. Během racemizace je nutno udržovat pH média na hodnotě 8,5 až 9,0, nejlépe přidávkem hydrogenuhličitanu nebo uhličitanu sodného. Po ukončení racemizace a izolaci racemického p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu se matečný loup likviduje.

Výhodou způsobu racemizace podle vynálezu je zkrácení tohoto výrobního stupně, úspora pracovní doby a surovin a podstatné snížení pracnosti. Dále se zlepšují hygienické podmínky při sušení produktu a zvyšuje se i výtěžnost následujícího stupně redukce průměrně o 10 % teorie, což přináší značný ekonomický efekt. Další značnou výhodou je možnost zařazení tohoto postupu do normálního výrobního cyklu na nezměněné aparatuře při zachování stejné kvality produktu. Souhrn všech těchto opatření umožňuje zvýšení kapacity výroby p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu z odpadního L-p-nitrofenyl-2-amino-1,3-propandiolu a tím i zvýšení výroby D-chloramfenikolu.

Příklad provedení

a) Do reakčního kotle se vnese 300 kg alfa-acetamido-p-nitroacetofenonu s obsahem vlhkosti 30 % hmot., přidá se 220 litrů metanolu, 40 litrů metylenchloridu a 110 litrů asi 40% vodného roztoku formaldehydu. Za stálého míchání se reakční směs vyhřeje na teplotu 35 až 40 °C a pH reakční směsi se upraví přidáním 1 až 2 kg hydrogenuhličitanu nebo uhličitanu sodného na hodnotu 7 až 9. Během 30 minut proběhne hydroxymethylace, což se projeví stoupnutím teploty reakční směsi na 45 až 50 °C s vylučováním racemického p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu z roztoku. Při této teplotě, tj. výhodně okolo 45 °C, se přidá ve dvou až pěti dávkách 60 až 150 kg surového L-p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu (sušina 75 až 80 % hmot.), který se téměř okamžitě rozpouští a racemizuje. Vlastní racemizace probíhá 20 až 40 minut při teplotě 40 až 45 °C. Průběh racemizace se kontroluje měřením optické otáčivosti. Po skončení racemizace se reakční směs pozvolna vychladí na 10 až 15 °C, vyloučený produkt se odsaje, promyje metanolem a vysuší.

Výtěžek je 300 až 360 kg racemického p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu, tj. 90 % teorie. Velikost krystalů je 80 až 200 μm, otáčivost je 0°, t.t. 160 až 165 °C.

b) 500 litrů matečných louhů po hydroxymethylaci a racemizaci se vyhřeje na teplotu 45 °C a pH se upraví přidáním 1 až 2 kg hydrogenuhličitanu sodného nebo uhličitanu sodného na hodnotu 8,5 až 9,0. Za stálého míchání se přidá 10 kg racemického p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu a dále v osmi dávkách 240 až 270 kg vlhkého surového L-p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu (obsah sušiny 75 až 80 % hmot.). Během přidávání jednotlivých dávek je nutno udržovat hodnotu pH, aby neklesla pod 7,5. Průběh vlastní racemizace se kontroluje měřením optické otáčivosti. Po skončení racemizace (asi za 1 až 2 hodiny) se reakční směs ochladí na teplotu 10 až 15 °C, vyloučený produkt se odsaje, promyje metanolem a vodou a vysuší. Výtěžek je průměrně 165 kg racemátu, tj. 91,6 % teorie. Velikost krystalů 80 až 200 μm, optická otáčivost 0°, t.t. 159 až 165 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob racemizace L-p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu, získaného oxidací L-p-nitrofenyl-2-acetamido-1,3-propandiolu, vyznačující se tím, že se surový produkt po oxidaci přidává k reakční směsi po skončení hydroxymethylace alfa-acetamido-p-nitroacetofenonu v množství 10 až 100 % hmot., s výhodou 40 až 60 % hmot., vztaženo na množství výchozího alfa-acetamido-p-nitroacetofenonu, při teplotě 40 až 50 °C, po ochlazení reakční směsi na teplotu 0 až 25 °C, s výhodou 10 až 15 °C, se vyloučený produkt izoluje a k mateč-

nému louhu se opět při teplotě 40 až 50 °C za stálého udržování pH na hodnotě 7,5 až 10,0, ve více dávkách, například v 8 až 10, přidává pevný L-p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenon, v množství 20 až 50 % hmot., vztaženo na hmotnost matečného louhu, přičemž před první dávkou L-p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu se k matečnému louhu přidá 1 až 5 % hmot. racemického p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu, vztaženo na celkovou hmotnost L-p-nitro-alfa-acetamido-beta-hydroxypropiofenonu, načež se ochlazením na teplotu 0 až 25 °C, s výhodou 10 až 15 °C, vyloučený racemický produkt izoluje.