



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

231441

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 24 01 83
(21) (PV 471-83)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 103/40
C 07 C 31/20

(40) Zveřejněno 15 09 83
(45) Vydáno 15 06 86

(75)
Autor vynálezu

KOSTKAN JAN, JARÝ JIŘÍ, POTÁČOVÁ MILOSLAVA,
NEDBAL JINDŘICH, MATERNOVÁ MILUŠE, PRAHA

(54) Způsob zpracování parciálně rozložené reakční směsi po redukci
D,L-2-acetamido-3-hydroxy-1-(4-nitrofenyl)-1-propanonu

Vynález se týká výroby širokospektré-
ho antibiotika chloramfenikolu.
Řeší zpracování reakční směsi po Meer-
weinově, Ponndorfově a Verleyově redukci
s recyklací 2-propanolu.

Jedním z výrobních stupňů syntézy širokospektrého antibiotika chloramfenikol je Meerweinova, Ponndorfova a Verleyova redukce D-L-2-acetamido-3-hydroxy-1-(4-nitrofenyl)-1-propanonu (I) na D,L-threo-2-acetamido-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiol (II).

Redukce se provádí směsí triisopropoxy- a chlorodiisopropoxy-alánu v bezvodém 2-propanolu. Z reakční směsi se kontinuálně destiluje aceton. Po ukončení destilace se směs rozkládá kyselinou chlorovodíkovou.

Množství dodané kyseliny je 4 až 6násobek ekvivalentu hliníku. Potom se oddestiluje část vodného 2-propanolu a kyseliny chlorovodíkové. Po zahřátí se provede deacetylace acetamidodiolu II, čímž vznikne D,L-threo-2-amino-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiol hydrochlorid (III), který se izoluje krystalizací.

Jiný známý způsob zpracování dříve specifikované reakční směsi po redukcí ketonu I je postaven na parciálním rozkladu produktu vodným roztokem 2-propanolu, čímž vzniká v reakčním prostředí nerozpustná součinnina acetamidodiolu II, hliníku a 2-propanolu.

Uvedená sloučenina se izoluje a acetamidodiol II se potom uvolní působením vodného nebo vodné alkoholového roztoku zásady. Po odstranění hydroxidu hlinitého se acetamidodiol izoluje krystalizací.

Hydrochlorid III se z acetamidodiolu II připraví obvyklým způsobem. Snaha po zjednodušení uvedeného postupu vede k modifikaci vynecháním separace sloučeniny acetamidodiolu II, hliníku a 2-propanolu.

Další rozdíl spočíval v tom, že absolutizovaný 2-propanol se na rozdíl od předchozí metody nezískal filtrací, nýbrž destilací. Po ukončení destilace následovalo stejné zpracování jako v předchozím případě.

Naznačené postupy, přes nesporné výhody, mají celou řadu nedostatků. Zpracování reakční směsi rozkladem kyselinou chlorovodíkovou znemožňuje absolutizaci odpadajícího 2-propanolu. Navíc neřeší čištění izolovaného produktu.

Rozklad reakční směsi vodným roztokem 2-propanolu sice vede k recyklaci 2-propanolu ve výrobě, ale přináší nové problémy se separací hydroxidu hlinitého.

Uvedené nedostatky odstraňuje postup podle předkládaného vynálezu. Podle vynálezu se na sloučeninu acetamidodiolu II, hliníku a 2-propanolu, která vznikla rozložením reakční směsi po Meerweinově, Ponndorfově a Verleyově redukcí ketonu I vodným 2-propanolem, působí roztokem kyseliny sírové nebo chlorovodíkové, aby vznikl neutrální komplex hliníku.

Tím se uvolní nejenom acetamidodiol II, ale i dříve vázaný 2-propanol, který se z reakční směsi oddestiluje a zabsolutizuje v další várce. Z ochlazené reakční směsi se potom vyloučí acetamidodiol II, který se zpracuje obvyklým způsobem.

Zpracování reakční směsi po redukcí podle vynálezu přináší celou řadu výhod. Jednak do výroby zavádí recyklaci 2-propanolu. Odpadájí potíže se zpracováním hydroxidu hlinitého a odpadající hlinitý komplex lze dále zužitkovat v jiném odvětví. Na druhé straně zaručuje i vysokou čistotu produktu, aniž se sníží výtěžek. Zanedbatelné nejsou ani výhody z hlediska čistoty odpadních vod. Při všech naznačených výhodách je realizace vynálezu v provozních podmínkách snadná.

Vynález a jeho účinky jsou blíže osvětleny na následujících příkladech provedení.

Příklad 1

Do 2litrové trojhrdlé baňky, opatřené zpětným chladičem, míchadlem, vodní lázní a teploměrem, bylo vneseno 44 g hliníkových hoblin, 5 g tetrachlormethanu, 50 ml 2-propanolu a 0,1 g chloridu rtuťnatého.

Směs byla zahřáta na vodní lázni na teplotu 60 °C. Jakmile se hliník počal v reakční směsi rozpouštět bylo po částech přidáno 35 g tetrachlormethanu a 750 ml 2-propanolu. Po rozpouštění veškerého hliníku byl zpětný chladič nahrazen chladičem sestupným a do baňky bylo vneseno 200 g ketonu I.

Reakční směs byla dále po 4 hodiny vyhřívána na teplotu 50 °C, přičemž byl vakuově destilován vznikající aceton. Celkem bylo oddestilováno 170 ml acetonu a 2-propanolu. Potom byla směs ochlazená na 20 °C a rozložena 230 ml 80% vodného roztoku 2-propanolu.

Potom byla směs zahřáta na 84 °C a byl destilován absolutizovaný 2-propanol. Bylo získáno 270 ml 97% 2-propanolu. Při teplotě reakční směsi 20 °C bylo za míchání do baňky nalito 615 ml 0,95 N kyseliny chlorovodíkové.

Po 4 hod. míchání byl odfiltrován vyloučený acetamidodiol II. Bylo získáno 142 g (71%) acetamidodiolu II (t.t. 159 až 164 °C). Matečné louhy byly zahuštěny oddestilováním 350 ml 20% 2-propanolu, čímž se z roztoku vyloučily balasty, které byly odstraněny filtrací přes karborafin.

Z takto přečištěného roztoku bylo krystalizací při 10 °C získáno 34 g (17%) acetamidodiolu II (t.t. 158 až 162 °C).

Příklad 2

Do stejné aparatury jako v předešlém případě bylo vneseno stejné množství látek a analogickým způsobem byla provedena redukce ketonu I. Obdobně byla připravená reakční směs po redukci rozložena vodným 2-propanolem a zhuštěna.

Po ochlazení na 20 °C bylo do baňky nalito 615 ml 0,95 N roztoku kyseliny sírové. Směs byla zahřáta k varu. Vyloučený hlinitý komplex byl odfiltrován. Z filtrátu bylo oddestilováno 345 ml 85% vodného 2-propanolu.

Po ochlazení na 20 °C se počal vylučovat acetamidodiol II. Bylo získáno 172 g (86%) acetamidodiolu II (t.t. 150 až 162 °C).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob zpracování parciálně rozložené reakční směsi po redukci D,L-2-acetamido-3-hydroxy-1-(4-nitrofenyl)-1-propanonu, vyznačený tím, že se na sloučeninu D,L-threo-2-acetamido-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiolu, hliníku a 2-propanolu, vzniklou rozložením reakční směsi po Meerweinově, Ponndorfově a Verleyově redukci výchozího hydroxymethylketonu vodným roztokem 2-propanolu, působí vodným roztokem kyseliny sírové nebo chlorovodíkové, přičemž koncentrace použité kyseliny je 0,1 až 8 N a množství této kyseliny dodané do reakční směsi je ekvivalentní 0,1 až 2,8 násobku molárního množství hliníku obsaženého v reakční směsi, čímž se hliník, obsažený v reakční směsi převede na neutrální komplex a uvolní se D,L-threo-2-acetamido-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiol a 2-propanol, který se z reakční směsi z 20 až 100 % odstraní, např. destilací, načež se z reakční směsi vyloučí acetamidodiol, který se případně izoluje s výhodou filtrací nebo odstředěním.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se sloučenina hliníku, D,L-threo-2-acetamido-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiolu a 2-propanolu rozkládá kyselinou při teplotě 0 °C až 100 °C.