



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

208352
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 29 12 76
(21) (PV 8744-76)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 49/82,
C 07 C 103/375
(C 07 C 103/375,
103/38, 103/42)

(40) Zveřejněno
(45) Vydáno 01 01 83

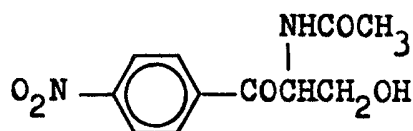
(75)

Autor vynálezu

LUKÁČ JURAJ ing., ŠIMON JAN ing., DEMEL ZDENĚK ing.,
KOLÁŘ JIRÍ ing. a VIKTORIN MARTIN ing., PRAHA

(54) Způsob racemizace L- α -acetamido- β -hydroxy-p-nitropropiofenonu

Vynález se týká způsobu racemizace L- α -acetamido- β -hydroxy-p-nitropropiofenonu vzorce



na D,L- α -acetamido- β -hydroxy-p-nitropropiofenon.

Jak je známo, získává se v závěrečných stupních syntézy antibiotika chloramfenikolu jako důležitý meziprodukt DL-2-amino-1-p-nitrofenyl-1,3-propandiol, který se krystalizací rozdělí na optické antipody, z nichž se dále používá pouze D-formy. L-forma je odpad, který nelze přímo využít, například racemizací a opětovným dělením na optické antipody.

Jednou z možností využití odpadní L-formy je její zpětné převedení, nejlépe ve formě N-acetyl-derivátu, na L- α -acetamido- β -hydroxy-p-nitropropiofenon (L-keton), a to oxidací různými činidly a za různých podmínek. Zmíněný L-keton lze snadno racemizovat na příslušnou D,L-formu, která je již jedním z meziproduktů běžné syntézy chloramfenikolu.

Racemizace L-ketonu v D,L-formu probíhá nejlépe v mírně alkalickém prostředí, jako se

například provádí racemizace po podobných sloučenin pomocí octanu sodného v kyselině octové (J. Kollonitsch, A. Hájos, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 8, 271, 1955) nebo pomocí uhličitanu nebo kyselého uhličitanu sodného ve vodněalkoholickém prostředí a teplotě místnosti, při reakční době 1 až 2 dny, s výtěžky 80 až 95 % (SSSR patent č. 108 299). M. Nagawa (Takamine Kenkyusko Nempo 10, 11, 1958) racemizuje L-keton varem s dichlorethanem ve výtěžku 46%. Dále byla popsána racemizace v methanolu působením hydroxidu amonného s výtěžkem 88% [japonský pat. spis č. 11756 ('60)] a konečně v 5%ním vodném roztoku kyselého uhličitanu sodného při 20 °C s výtěžkem 95%. (M. Portelli, Ann. Chim. (Rome) 53, 1447, 1963). Ani jeden ze zmíněných postupů však nevyhovuje současně nárokům na co nejvyšší výtěžnost, krátkou reakční dobu, co nejmenší pracnost a co nejvyšší kvalitu konečného produktu.

Uvedené nedostatky odstraňuje způsob racemizace L- α -acetamido- β -hydroxy-p-nitropropiofenonu na D,L- α -acetamido- β -hydroxy-p-nitropropiofenon podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se provádí v prostředí směsi 2 až 3 mol vody, 0,8 až 1,2 mol alkanolu a 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou ethanolu, 2,8 až 5,5 mol halogenovaného alifatického uhlovodíku s 1 až 2 atomy

208352

uhlíku, s výhodou dichlormethanu, působením 0,2 až 0,3 mol slabé anorganické nebo organické zásady, jako jsou uhličitany, kyselé uhličitany nebo octany alkalických kovů, s výhodou kyselého uhličitanu sodného, vztaženo na 1 mol výchozího L-ketonu, při teplotě 20 až 45 °C, s výhodou 35 až 40 °C.

S výhodou se jako výchozí látky pro racemizaci používá surového L- α -acetamido- β -hydroxy-p-nitropropiofenonu, vzniklého oxidací L-threo-2-acetamido-1-p-nitrofenyl-1,3-propandiolu, ve formě roztoku v halogenovaném alifatickém uhlovodíku s 1 až 2 atomy uhlíku, s výhodou dichlormethanu, tvořícím součást prostředí pro racemizaci.

Toto uspořádání, které účelně navazuje na známý způsob oxidace, umožňuje jednoduše a hospodárně vracet dříve nezužitkovatelný odpad do výroby a získávat tak ekonomicky zajímavá množství chloramfenikolu.

Bližší podrobnosti způsobu výroby podle vynálezu jsou patrné z následujících příkladů provedení.

Příklady provedení

Příklad 1

Do reakční nádoby opatřené míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem se dá 90 g L-threo-2-amino-1-p-nitrofenyl-1,3-propandiolu (L-báze) (s obsahem sušiny 81,1%) a 270 ml vody, zahřeje se na 60 °C a za míchání se přikape 90 ml acetanhydridu takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi nepřestoupila 65 °C. Po kvantitativním ukončení acetylace se reakční směs ochladí na 35 °C, přidá se 270 ml dichlormethanu, 27,6 g bromičnanu draselného a 5 ml 50 %ní kyseliny bromovodíkové. Za intenzivního míchání proběhne oxidace kvantitativně asi za 70 minut. Reakční směs se ochladí na 15 až 20 °C a za míchání a chlazení se neutralizuje 25%ním roztokem hydroxidu amonného tak, aby teplota nepřekročila 25 °C a hodnota pH směsi byla 7,0 až 7,5. Po ochlazení reakční směsi na 10 °C se horní vodná vrstva oddělí a ke spodní dichlormethanové vrstvě, obsahující L- α -acetamido- β -hydroxy-p-nitropropiofenon (L-ke-ton), se přidá 10 ml vody, 17 ml ethanolu a 5,7 g kyselého uhličitanu sodného. Takto připravená směs se za míchání pod zpětným chladičem vyhřeje na 40 °C a udržuje 1 h. Potom se během 3 hodin oddestiluje 165 ml dichlormethanu, čímž se racemizace dokončí. Ověření se provede měřením optické otáči-

vosti vzorku. Reakce je ukončena, když optická otáčivost vykazuje nulovou hodnotu. Po ukončené racemizaci se reakční směs ochladí na 5 °C a produkt se odsaje, promyje 10 ml methylenchloridu a usuší. Výtěžek je 63,5 g, tj. 73,2 %, vztaženo na výchozí L-bázi. T.t. 156 až 161 °C, $(\alpha)_D^{20} = 0^\circ$ ($c = 2$, $e = 2$, dimethylformamid).

Příklad 2

Do reakční nádoby o objemu 1000 ml, opatřené míchadlem, zpětným chladičem a teploměrem se dá 110 g L-ketonu (obsah sušiny 96,7%), 85 ml dichlormethanu, 20 ml vody, 25 ml ethanolu a 10 g kyselého uhličitanu sodného a tato směs se zahřívá na vodní lázni při teplotě 40 °C. Průběh racemizace se sleduje měřením optické otáčivosti vzorků. Po 2 hodinách je racemizace ukončena. Reakční směs se ochladí na 0 °C, produkt se odsaje, promyje dichlormethanem a vodou až do ztráty alkalické reakce promývací vody a vysuší. Výtěžek 99,1 g, (tj. 93,2% vztaženo na výchozí L-ke-ton). T.t. 156 až 161 °C, $(\alpha)_D^{20} = 0$ ($c = 2$, $e = 2$, dimethylformamid).

Příklad 3

Racemizaci L-ketonu při teplotě 35 °C a reakční době 4 hodin, za jinak stejných podmínek jako v příkladu 2, se získá racemát ve výtěžku 93,8%.

Příklad 4

Racemizaci L-ketonu při teplotě 20 °C a reakční době až 2 dny, za jinak stejných podmínek jako v příkladu 2, se získá racemát ve výtěžku 95%.

Příklad 5

Racemizaci L-ketonu ve větším množství dichlormethanu (200 ml), za jinak stejných podmínek jako v příkladu 2, se získá racemát v lepší kvalitě (t.t. 158 až 162 °C) a s většími krystaly, ale v nižším výtěžku (90,7%).

Příklad 6

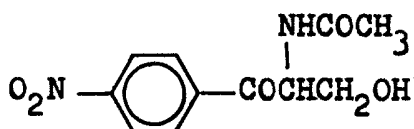
Racemizaci L-ketonu s větším množstvím vody (70 ml), za jinak stejných podmínek jako v příkladu 2, se získá racemát ve vyšším výtěžku (94,2%), ale méně čistý (t.t. 152 až 158 °C).

Příklad 7

Racemizaci L-ketonu s větším množstvím ethanolu (70 ml), za jinak stejných podmínek jako v příkladu 2, se získá racemát ve výtěžku 89%.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob racemizace L- α -acetamido- β -hydroxy-p-nitropropiofenonu vzorce



na D,L- α -acetamido- β -hydroxy-p-nitropropiofenon, vyznačující se tím, že se provádí v prostředí směsi 2 až 3 mol vody, 0,8 až 1,2 mol alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou ethanolu, 2,8 až 5,5 mol halogenovaného alifatického uhlovodíku s 1 až 2 atomy uhlíku, s výhodou dichlormethanu, působením 0,2 až 0,3 mol slabé anorganické nebo

organické zásady, jako jsou uhličitany, kyselé uhličitany nebo octany alkalických kovů, s výhodou kyselého uhličitanu sodného, vztaženo na 1 mol výchozího L-ketonu, při teplotě 20 až 45 °C, s výhodou při 35 až 40 °C.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako výchozí látky pro racemizaci používá surové-

ho L- α -acetamido- β -hydroxy-p-nitropropiofenu, vzniklého oxidací L-threo-2-acetamido-1-p-nitrofenyl-1,3-propandiolu, ve formě roztoku v halogenovaném alifatickém uhlovodíku s 1 až 2 atomy uhlíku, s výhodou dichlormethanu, tvořícím součást prostředí pro racemizaci.