



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

231 132

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 21 12 82
(21) PV 9484-82

(51) Int. Cl.³

C 07 C 91/10

(40) Zveřejněno 15 02 84
(45) Vydáno 01 06 86

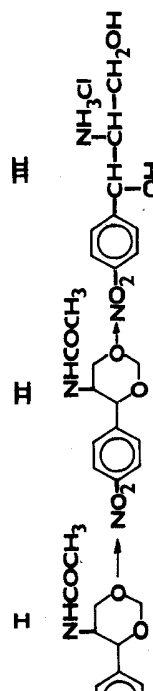
(75)
Autor vynálezu

ČERVINKA OTAKAR doc.dr.ing.DrSc., TOUŠEŇ,
KOLÁŘ JIŘÍ ing.,
LUKAČ JURAJ ing.,
ŠIMON JAN ing., PRAHA

(54)

Způsob výroby hydrochloridu DL threo-1-/p-
-nitrofenyl/-2 amino-1,3-propandiolu

Podstata vynálezu spočívá v tom, že se nitrace 4-fenyl-5-acetylamino-1,3-dioxanu provádí v nitromethanu, případně nitromethanu a kyselině fosforečné nebo nitromethanu a bezvodém síranu měďnatém a alumině vzniklý produkt se hydrolyzuje na hydrochlorid DL-threo-1-/p-nitrofenyl/-2-amino-1,3-propandiolu, který je důležitým meziproduktem při syntéze chloramfenikolu.



Vynález se týká způsobu výroby hydrochloridu DL-threo-1-/p-nitrofenyl/-2-amino-1,3-propandiolu (vzorec III) nitrací 4-fenyl-5-acetylamino-1,3-dioxanu (I).

D-antipod získaný štěpením racemické sloučeniny po dichloracetylaci poskytuje antibiotikum chloramfenikol.

Nitrace dioxanu je jedním ze stupňů nově navržené syntesy chloramfenikolu. V současné syntese chloramfenikolu se uvedená nitrace nevyskytuje.

Nitrace 4-fenyl-5-acetylamino-1,3-dioxanu, produktu jeho deacetylace 4-fenyl-5-amino-1,3-dioxanu, stejně i produktu hydrolytického otevření kruhu DL-threo-1-fenyl-2-amino-1,3-propandiolu nitrační směsí poskytuje směs ortho a para nitrofenyl-derivátů. Použití nitrační směsí v acetanhydridu jen málo zvýhodňuje žádaný para-nitroderivát.

Předmětem vynálezu je způsob výroby hydrochloridu DL-threo-1-/p-nitrofenyl/-2-amino-1,3-propandiolu (vzorec III) nitrací 4-fenyl-5-acetylamino-1,3-dioxanu nitrační směsí v nitromethanu, poskytující v dobrém výtěžku žádaný para-nitroderivát (vzorec II). Přídavkem kyseliny fosforečné nebo bezvodého síranu měďnatého a aluminy se výtěžek ještě zvýší. Poněvadž jeho izolace je hmotnostně nevýhodná, hydrolyzuje se ihned na hydrochlorid DL-threo-1-/p-nitrofenyl/-2-amino-1,3-propandiolu, snadno již převoditelný na antibiotikum chloramfenikol. Nitrací podle vynálezu se získá žádaný p-nitroderivát téměř prostý ortho-derivátů.

Provedení způsobu výroby podle vynálezu je blíže objasněno na příkladech.

Příklad 1

Navážka: 4 g 4-fenyl-5-acetylamino-1,3-dioxanu
 7,5 ml HNO_3 /hustota = 1,52 kg/m³/
 7,5 ml H_2SO_4 /96 %/
 25 ml CH_3NO_2 nitrační směs

Postup:

Do tříhrdlé baňky opatřené míchadlem bylo vloženo 10 ml CH_3NO_2 a nitrační směs. Obsah se ochladil na -20 °C a během 30 minut byl přikapán roztok 4-fenyl-5-acetylamino-1,3-dioxanu v 15 ml CH_3NO_2 za neustálého míchání, ve kterém bylo pokračováno ještě 1 hodinu. Pak byla reakční směs nalita do 100 ml vody a extrahována 3 x 40 ml CHCl_3 , poté sušena MgSO_4 . Sušidlo bylo odfiltrováno, rozpouštědlo za vakua odpařeno a medovitý produkt byl bez další izolace podroben hydrolýze. Hydrolýza byla provedena ve dvojhrdlé baňce opatřené kapací nálevkou a sestupným chladičem. Produkt nitrace byl rozpuštěn v 50 ml 30% HCl a za současného přikapávání bylo prodestilováno 160 ml HCl . Obsah byl zahuštěn na 35 ml a vychlazen na 0 °C. Vyloučené krystaly byly odsáty, promyty 10 ml isopropylalkoholu a usušeny. Bylo získáno 2,28 g (50,8 %) hydrochloridu DL-threo-1-/p-nitrofenyl/-2-amino-1,3-propandiolu, t.t. 172 až 176 °C.

Příklad 2

Navážka: 4 g 4-fenyl-5-acetylamino-1,3-dioxanu
 7,5 ml HNO_3 (hustota = 1,52 kg/m³)
 7,5 ml H_2SO_4 (96 %)
 2 g H_3PO_4 na křemelině
 25 ml CH_3NO_2
 3 x 40 ml CHCl_3 nitrační směs

Postup:

Do baňky bylo umístěno 10 ml CH_3NO_2 , nitrační směs a H_3PO_4 na křemelině. Směs byla ochlazena na -20 °C a za míchání byl přikapán roztok 4-fenyl-5-acetylamino-1,3-dioxanu v 15 ml CH_3NO_2 během 45 minut. Při téže teplotě bylo mícháno ještě dalších 45 minut. Pak byla reakční směs nalita do 100 ml vody, extraho-

vána 3 x 40 ml CHCl_3 a sušena MgSO_4 . Po odfiltrování sušidla a oddestilování rozpouštědla byl medovitý zbytek hydrolyzován. Postup byl stejný jako u příkladu 1. Bylo získáno 2,35 g (52,4 %) hydrochloridu DL-threo-1-/p-nitrofenyl/-2-amino-1,3-propandiolu, t.t. 172 až 175 °C.

Příklad 3.

Navážka: 4 g 4-fenyl-5-acetylamino-1,3-dioxan
7,5 ml HNO_3 (hustota = 1,52 kg/m³)
7,5 ml H_2SO_4 (96 %) nitrační směs
1 g CuSO_4 (bezvodý)
1 g alumina (rozetřená)
25 ml CH_3NO_2

Postup:

Do baňky bylo umístěno 10 ml CH_3NO_2 , nitrační směs, CuSO_4 a alumina. Další postup byl totožný s příkladem 2. Bylo získáno 2,35 g (52,4 %) hydrochloridu DL-threo-1-/p-nitrofenyl/-2-amino-1,3-propandiolu, t.t. 172 až 175 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

231 132

1. Způsob výroby hydrochloridu DL-three-1-/p-nitrofenyl/-2-amino-1,3-propandiolu nitrací 4-fenyl-5-acetylamino-1,3-dioxanu, vyznačující se tím, že se nitrace provádí v nitromethanu, načež se vzniklý produkt hydrolyzuje.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nitrace provádí v nitromethanu a kyselině fosforečné.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nitrace provádí v nitromethanu, bezvodém síranu měďnatém a alumině.

1 výkres

III

II

I

