



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

209256
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 103/40

(22) Přihlášeno 22 04 76
(21) (PV 2653-76)

(40) Zveřejněno

(45) Vydáno 01 05 83

(75)
Autor vynálezu

ŠPAČEK MIROSLAV ing. CSc., CHROMÍK JINDŘICH ing., PRAHA,
NEDBAL JINDŘICH, ŠESTAJOVICE a HEŘT MIROSLAV, UHŘÍNĚVES

(54) Způsob získávání threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu a threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiolu

Vynález se týká způsobu získávání threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu a threo-1-(p-nitrofenyl)-2-chloracetamido-1,3-propandiolu z matečných louhů po dichloracetylaci threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu, obsahujících nezreagovaný threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiol, nevykrystalovaný threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiol, nezreagovaný a přebytečný dichloroctan methylnatý, kyselinu dichloroctovou, popřípadě hydroxyoctovou, chlorovodík, methanol a vodu. Získávání uvedených dvou látek patří k základním regeneračním pochodům při syntéze antibiotika chloramfenikolu. Doposud se využívá klasických postupů, tj. odpaření matečného louhu, ochlazení a krystalizace směsí obou látek. V této směsi se potom threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiol hydrolyzuje na příslušný 2-amino-derivát, který se v poslední fázi převádí na málo rozpustnou Schiffovu bázi, zejména reakcí s benzaldehydem na příslušný benzylidenderivát. Nevýhodou tohoto způsobu je skutečnost, že i při použití přebytku benzaldehydu zůstává v roztoku ještě významné množství nezreagovaných složek, že se zvyšují náklady na obsluhu, suroviny (benzaldehyd) a strojní zařízení. Rovněž je nutno vzít v úvahu výskyt odpadních vod se zvýšeným obsahem organických látek i zhoršení pracovního pro-

středí v důsledku nutnosti používání benzaldehydu.

Nověji byly studovány možnosti použití iontoměnné techniky při regeneraci a zpracování produktů a meziproduktů syntézy chloramfenikolu. G. N. Altšuler (Chimiko farm. Ž. 1, č. 9, 54-58, 1967) stanovuje některé kinetické charakteristiky sorpce threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu z vodných roztoků na katexu a studuje možnost dělení této látky a chloridu sodného na anexu v chloridovém cyklu, nikoliv však její oddělení od chloramfenikolu, tj. od threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiolu. Citovaný autor uvádí, že lze threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiol selektivně adsorbovat na anex v Cl-formě, desorbovat vodou a zkoncentrovat na katexu, odkud se uvolní ve formě hydrochloridu běžně provedenou desorpčí.

Otázka regenerace ekonomicky zajímavých množství cenných produktů a meziproduktů syntézy chloramfenikolu řeší podle vynálezu způsob získávání threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu a threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiolu z matečných louhů po dichloracetylaci threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu, obsahujících nezreagovaný threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiol, nevykrystalovaný threo-1-(p-nitrofenyl)-2-di-

209256

chloracetamino-1,3-propandiol, nezreagovaný a přebytečný dichloroctan methylnatý, kyselinu chloroctovou, popřípadě hydroxyoctovou, chlorovodík, methanol a vodu.

Podstata tohoto způsobu spočívá v tom, že se matečný louh nejprve zbaví threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiolu adsorpcí na silně bázičném anexu v OH-cyklu a z roztoku prošlého anexem se zachytí threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiol na středně až silně kyselém katexu v H-cyklu, načež se z anexu elucí organickým rozpouštědlem nebo směsí rozpouštědel, jako alkanolem s 1 až 3 atomy uhlíku nebo esterem kyseliny octové s alkanolem s 1 až 2 atomy uhlíku, s výhodou směsí methanolu s octanem ethylnatým v poměru 1 : 1, izoluje threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiol a z katexu se elucí zředěnou minerální kyselinou, například chlorovodíkovou, bromovodíkovou nebo sírovou, v koncentraci 5 až 15 %, s výhodou 10 %, za současné regenerace katexu izoluje threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiol ve formě roztoku soli s použitou kyselinou.

Způsob podle vynálezu znamená zjednodušení technologie výroby chloramfenikolu a možnost techniky schůdné regenerace cenných meziproduktů a produktů syntézy, zlepšení pracovních podmínek, zmenšení znečištění odpadních vod a úsporu provozních nákladů.

Podrobnosti způsobu podle vynálezu jsou zřejmé z příkladu provedení.

Příklad provedení

2652 litrů vodně methanolického matečného louhu po dichloracetylaci threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu, s obsahem 14,6 kg této látky, 14,6 kg threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiolu, 58,4 kg dichloroctanu methylnatého a 601 kg methanolu se nechá proté-

kat iontoměnnou kolonou s 80 litry náplně anexu v OH-cyklu, rychlostí asi 300 litrů za hodinu. Na anex se zachytí threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiol, ve filtrátu odchází nezachycený threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiol. Filtrát se vede na kolonu s 80 litry katexu v H-cyklu, rychlostí asi 600 litrů za hodinu, na němž se zachytí uvedená látka. Pracovní proces, resp. konec pracovního cyklu se v obou případech kontroluje chromatografií na tenké vrstvě. Po skončení pracovních cyklů se iontoměnné sloupce vymyjí 400 až 500 litry vody a ionexy se regenerují, resp. zachycené látky se desorbují.

Ze sloupce anexu se zachycený threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiol extrahuje 4× po 20 litrech směsi methanol-octan ethylnatý (1 : 1), při čemž se pracuje se stejnou průtokovou rychlostí jako v pracovním cyklu. Spojené extrakty se potom promyjí 3× po 20 litrech 10%ního vodného roztoku hydrouhlíčitanu sodného, 4× po 20 litrech vody a nakonec se vysuší bezvodým síranem sodným. Zfiltruje se a filtrát se odpaří. Získá se threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiol s b. t. 150 °C, $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$, ve výtěžku 13,1 g, tj. 90 %, vztaženo na jeho obsah ve výchozím matečném louhu.

Sloupec katexu se regeneruje 92 litry 10%ní kyseliny chlorovodíkové a potom promyje 300 litry vody do neutrální reakce. Prvních 100 litrů promývací vody se spojí s regenerační kyselinou. Tento roztok se ohřeje na 45 až 50 °C a za míchání se k němu zvolna připouští asi 14 litrů koncentrovaného vodného amoniaku (asi 25%ního) do pH 9,5 až 10,0. Potom se směs ochladí na 10 až 12 °C a vyloučený threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiol se odsaje nebo odstředí a promyje asi 10 litry vody. Výtěžek asi 12,4 kg, b. t. 159 až 160 °C, $[\alpha]_D^{20} = -27,5$, tj. asi 85 %, vztaženo na jeho obsah ve výchozím matečném louhu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob získávání threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu a threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiolu z matečných louhů po dichloracetylaci threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu, obsahujících nezreagovaný threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiol, nevykrytalovaný threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiol, nezreagovaný a přebytečný dichloroctan methylnatý, kyselinu dichloroctovou, popřípadě hydroxyoctovou, chlorovodík, methanol a vodu, vyznačující se tím, že se matečný louh nejprve zbaví threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiolu adsorpcí na silně bázičném anexu v OH-cyklu a z roztoku prošlého anexem se zachytí threo-1-(p-nitrofe-

nyl)-2-amino-1,3-propandiol na středně až silně kyselém katexu v H-cyklu, načež se z anexu elucí organickým rozpouštědlem nebo směsí rozpouštědel, jako alkanolem s 1 až 3 atomy uhlíku nebo esterem kyseliny octové s alkanolem s 1 až 2 atomy uhlíku, s výhodou směsí methanolu s octanem ethylnatým v poměru 1 : 1, izoluje threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiol a z katexu se elucí zředěnou minerální kyselinou, například chlorovodíkovou, bromovodíkovou nebo sírovou, v koncentraci 5 až 15 %, s výhodou 10 %, za současné regenerace katexu izoluje threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiol ve formě roztoku soli s použitou kyselinou.