



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

247407

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 05 10 83
(21) PV 7271-83

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 49/78

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 15 10 87

(75)

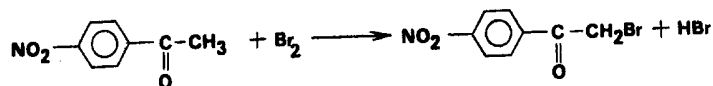
Autor vynálezu

KOSTKAN JAN ing., SEIDLOVÁ EVA, ZAHAJSKÁ JITKA,
POTÁČOVÁ MILOSLAVA, JARÝ JIŘÍ prof. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob výroby 4-nitroacetamidoacetofenonu

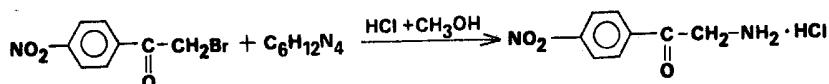
Řešení se týká způsobu výroby 4-nitroacetamidoacetofenonu, což je meziprodukt při výrobě širokospektrního antibiotika chloramfenikolu. Podstata řešení spočívá v tom, že se 4-nitroaminoacetofenon hydrochlorid, který je rozpuštěný ve vodním roztoku slabé kyseliny, převede působením alkálií a acetanhydridu na 4-nitroacetamidoacetofenon.

Širokospektré antibiotikum chloramfenikol se vyrábí totální syntézou. Východí látkou syntézy je 4-nitroacetofenon vzorce I, který se bromací převede na 4-nitrobromacetofenon vzorce II. Delepinovou reakcí se z této látky získá 4-nitroaminoacetofenon hydrochlorid vzorce III. Hydrochlorid vzorce III se ve vodném prostředí převede hydrogenuhličitanem sodným na 4-nitroaminoacetofenon vzorce IV. Acetylací aminu vzorce IV acetanhydridem se připraví 4-nitroacetamidoacetofenon vzorce V.

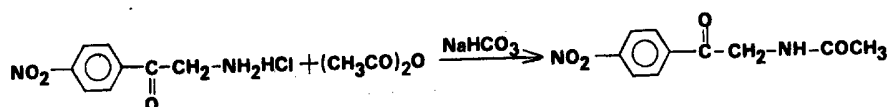


4-nitroacetofenon (I)

4-nitrobromacetofenon (II)



hydrochlorid (III)



acetyl (IV)

Naznačená acetylace je jedním z nejproblematictějších kroků celé syntézy. Největší komplikace způsobuje rozklad aminu v alkalickém prostředí. Tím vznikají barevné látky, které nejenom znečišťují produkt, ale i komplikují izolaci acetylu vzorce IV. Technologické pojetí acetylace je dále komplikováno tím, že se k neutralizaci hydrochloridu vzorce III vnáší do reaktoru hydrogenuhličitan ve vodné suspenzi a současně se přidává acetanhydrid. Tím se vytvářejí podmínky pro uplatnění nežádoucích makrokinetických vlivů, na druhé straně pění reakční směs znemožňuje kontrolu hodnoty pH. Acetylace tak probíhá v podstatě živelně a výsledek reakce závisí na zručnosti a zkušenosti obsluhy.

Další nevýhoda uvedeného postupu souvisí s kapacitou zařízení. Jedním z limitujících faktorů je právě množství hydrogenuhličitanu sodného suspendovaného ve vodě.

Uvedené nedostatky odstraňuje postup podle předkládaného vynálezu. Podle vynálezu se acetylace provede v prostředí, které obsahuje acetanhydrid a/nebo kyselinu s disociační konstantou menší než $1 \cdot 10^{-2}$. Amin vzorce IV se z hydrochloridu vzorce III uvolňuje působením alkálie s disociační konstantou větší než $1 \cdot 10^{-5}$.

Uvedený postup zamezuje degradaci aminu IV. Optimální průběh reakce se snadno kontroluje sledováním pH reakční směsi.

Další výhoda naznačeného postupu je snadná automatizace tohoto stupně výroby.

Vynález a jeho účinky jsou blíže osvětleny na následujícím příkladě provedení.

Příklad provedení

Do 1000ml trojhrdlé baňky opatřené míchadlem a vodní lázní bylo naváženo 100 g hydro-

chloridu aminu III. Po přilítí 360 ml vody byla směs rozmíchána a zahřáta na 30 °C. Potom bylo do baňky předloženo 25 ml acetanhydridu. Směs byla zalkalizována 50 ml 27% vodného roztoku hydroxidu sodného. Potom bylo přidáno 25 ml acetanhydridu. Po jedné hodině míchání byla směs ochlazená na teplotu 15 °C a za 3 hodiny byl vyloučený produkt odfiltrován. Bylo získáno 98 g (95,4 %) acetylu vzorce II.

Identita acetylu byla prokázána chromatografií v tenké vrstvě (silufol 254 nm) o rozměrech 30x150 mm v soustavě ethanol 15 %, chloroform 85 % proti standardu a teplotou tání na Kofflerově bloku. Teplota tání izolovaného produktu, tj. acetylu vzorce IV, je 150 až 156 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby 4-nitroacetamidoacetofenonu vyznačený tím, že se na 4-nitroaminoacetofenon hydrochlorid působí ve vodném prostředí, které obsahuje 1 až 200 molárních % acetanhydridu a/nebo kyseliny, mající disociační konstantu menší než $1 \cdot 10^{-2}$ vodným roztokem alkálie, která má disociační konstantu větší než $1 \cdot 10^{-5}$, přičemž množství dodané alkálie je 0,5 až 2násobek množství ekvivalentního vzhledem ke kyselině chlorovodíkové obsažené v hydrochloridu a koncentrace roztoku alkálie je 1 až 50 % hmotnostních a přidá se stechiometrické množství acetanhydridu odpovídající výchozímu hydrochloridu a získaný produkt se izoluje.