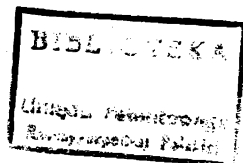


Opublikowano dnia 10 maja 1954 r.

C07o 103/40



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 36026

Kl. 12 o, 16

Instytut Farmaceutyczny *)

(Warszawa, Polska)

Sposób wytwarzania *dl*-treo-1-*p*-nitrofenylo-2-dwuchloroacetoamido-1,3-propandiolu według Meervein-Ponndorfa

Udzielono patentu z mocą od dnia 25 listopada 1952 r.

Ważnym stadium produkcyjnym przy otrzymywaniu chloromycetyny (*dl*-treo-1-*p*-nitrofenylo-2-dwuchloroacetoamido-1,3-propandiolu) z *p*-nitroetylobenzenu jest redukcja alkoholami glinu według Meervein-Ponndorfa.

Redukowaniu poddaje się zwykle bądź α -dwuchloroacetoamido- β -hydroksy-*p*-nitropropiofenon na *dl*-treo-1-*p*-nitrofenylo-2-dwuchloroacetoamido-1,3-propandiol, bądź α -acetoamido- β -hydroksy-*p*-nitropropiofenon na *dl*-treo-1-*p*-nitrofenylo-2-acetoamido-1,3-propandiol.

Na całość procesu wytwarzania chloromycetyny w tym stadium składają się następujące czynności:

1) właściwa redukcja substratu roztworem alkoholalu glinu w środowisku wrzącego bezwodnego alkoholu,

2) hydroliza wodą (lub rozpuszczalnikiem zawierającym wodę) surowego alkoholowego roztworu mieszaniny poreakcyjnej; przy tym hydrolizuje się zwykle powyższy roztwór bez uprzedniego stężenia lub po częściowym tylko odparowaniu rozpuszczalnika,

3) odsączenie wodorotlenku glinu oraz wyodrębnienie z tak otrzymanego roztworu i oczyszczenie produktu gotowego.

Czynności powyższe są technicznie trudne do przeprowadzenia, gdyż w czasie reakcji powstaje znaczna ilość związków ubocznych, zmuszających się oddzielać, a roztwory, zawierające zawieszony wodzian glinu, źle przesączają się. Proces prowadzony więc według znanych metod wymaga zużycia nieraz kilku kosztownych rozpuszczalników, nie zapewnia dobrej wydajności i jest manipulacyjnie i aparaturowo uciążliwy.

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcami wynalazku są: Jerzy Smoleński, Bohdan Szczyński oraz Michał Ratusz.

Stosując według wynalazku w sposobie wytwarzania chloromycetyny według reakcji Meerwein-Ponndorfa:

- 1) duży nadmiar alkoholu glinu,
- 2) obniżenie temperatury reakcji poniżej temperatury wrzenia alkoholu użytego do reakcji,
- 3) próżnię lub gaz obojętny w celu ułatwienia usuwania acetonu (lub aldehydu octowego), powstającego ubocznie w czasie reakcji,
- 4) odparowanie pod próżnią surowego produktu reakcji do zupełnego usunięcia wszystkich lotnych składników,

5) hydrolizę i ekstrakcję wodą (lub rozpuszczalnikiem zawierającym wodę) suchej, sproszkowanej mieszaniny poredukcyjnej — osiąga się bardzo wyddatne zwiększenie wydajności, czystości i biologicznej aktywności preparatu gotowego; roztwory dobrze przesączają się, a wszystkie związane z procesem czynności biegają czysto, gładko i szybko, co daje poważne zyski przelotowości aparatury.

Przykład. 5 kg α -dwuchloroacetoamido- β -hydroksy- p -nitropropiofenonu, rozpuszczonego w 25 kg bezwodnego izopropanolu, redukuje się w ciągu 20 godzin w temperaturze 65°C roztworem surowego izopropylanu glinu, otrzymanego uprzednio z 1,85 kg wiórek glinowych przez rozpuszczenie ich w znany sposób w 20 kg alkoholu izopropylowego.

W czasie biegu procesu przez reaktor przepływa niewielki strumień azotu, z którym przez małą kolumnkę — zawracającą alkohol izopropylowy — odpływa wytwarzający się w reakcji aceton.

Z mieszaniny poreakcyjnej usuwa się rozpuszczalnik całkowicie przez wyparowanie pod

próżnią i po sproszkowaniu pozostałości hydrolizuje ją 100 l wrzącego 70 %-go alkoholu etylowego. Odsączony osad przemywa się kilkakrotnie gorącym 70 %-wym etanolem, a połączone razem przesącze odbarwia się węglem aktywnym i stęża pod próżnią do krystalizacji. Otrzymane w ten sposób około 4 kg preparatu surowego poddaje się drugiej krystalizacji z wody, otrzymując 2,65 kg czystego *dl*-treo-1- p -nitrofenylo-2-dwuchloroacetoamido-1,3-propandiolu o temperaturze topnienia 153—154°C. Stanowi to 52 % wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania *dl*-treo-1- p -nitrofenylo-2-dwuchloroacetoamido-1,3-propandiolu według Meerwein-Ponndorfa, znamieny tym, że do redukcji α -dwuchloroacetoamido- β -hydroksy- p -nitropropiofenonu lub α -acetoamido- β -hydroksy- p -nitropropiofenonu alkoholami glinu stosuje się znaczny nadmiar alkoholu glinu, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze poniżej temperatury wrzenia alkoholu użytego do reakcji.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że surowy produkt redukcji (mieszaninę poreakcyjną) przed poddaniem go hydrolizie odparowuje się pod próżnią w celu zupełnego odpędzenia rozpuszczalnika.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamieny tym, że do hydrolizy mieszaniny poreakcyjnej oraz do ekstrakcji osadów stosuje się alkohol rozcieńczony wodą.

Instytut Farmaceutyczny

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych