



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(22) Přihlášeno 12 02 70
(21) PV 982-70

(40) Nebylo zveřejněno

(45) Vydáno 31 10 83

211 802
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 79/36

C 07 C 103/40

(C 07 C 79/36,

103/127)

(75)

Autor vynálezu NEDBAL Jindřich, Šestajovice

[54] Způsob výroby ω -acetamido-p-nitroacetofenonu v jednom reakčním sledu

Vynález se týká způsobu výroby ω -acetamido-p-nitroacetofenonu v jednom reakčním sledu tak, že se reakční směs obsahující sůl ω -brom-p-nitroacetofenonu s hexamethylenetetraminem zředí methanolem v množství 50 %, teoreticky potřebném pro vznik dimethylformalu, načež se provádí rozklad přebytkem vodné, nejméně 30% kyseliny chlorovodíkové, se zbývajícím teoretickým množstvím methanolu, při teplotě 40 až 45 °C, načež se ze zahuštěné reakční směsi vyloučený surový hydrochlorid ω -amino-p-nitroacetofenonu překrystalizuje a acetyluje.

(54) Způsob výroby ω -acetamido-p-nitroacetofenonu v jednom reakčním sledu

1

Vynález se týká způsobu výroby ω -acetamido-p-nitroacetofenonu v jednom reakčním sledu převedením ω -brom-p-nitroacetofenonu na sůl s hexamethylenetetraminem, rozkladem této soli pomocí methanolického roztoku kyseliny chlorovodíkové na ω -amino-p-nitroacetofenonhydrochlorid a acetylaci tohoto derivátu acetanhydridem v přítomnosti hydrogenuhlíčitanu sodného. Uvedené sloučeniny a jednotlivé reakční stupně představují součást známé a používané syntézy antibiotika chloramfenikolu.

Při dosavadním způsobu provedení se v prvním stupni připravuje nejprve reakcí ω -brom-p-nitroacetofenonu s hexamethylenetetraminem v prostředí netečného rozpouštědla (benzen, toluen) příslušná adiční sůl, která se bez izolace rozkládá směsí methanolu a kyseliny chlorovodíkové za vzniku hydrochloridu ω -aminoacetofenonu, který vykřystaluje ve spodní vrstvě reakční směsi a po vychlazení na 5 °C se izoluje. Touto operací se získá produkt ve špatně filtrovatelné mazlavé formě, takže v něm zůstává zadrženo ještě značné množství nezreagovaného formalinu, methanolu, kyseliny chlorovodíkové a rozpouštědla (benzenu, toluenu). Všechny tyto skutečnosti nepříznivě ovlivňují další stupeň, tj. acetylaci, která neprobíhá s optimálním výtěžkem a poskytuje produkt značně zbarvený, který je nutno čistit, což je příčinou ztrát. Mimo to je uvedená operace náročná na manuální práci a tím i na pracovní čas. Odpadá při ní velké množství kyselých methanolických louhů, které jsou korozivní a musí se likvidovat spalováním.

Uvedené nevýhody se podařilo odstranit způsobem výroby ω -acetamido-p-nitroacetofenonu v jednom reakčním sledu převedením ω -brom-p-nitroacetofenonu na sůl s hexamethylenetetraminem, rozkladem této soli pomocí methanolického roztoku kyseliny chlorovodíkové na ω -amino-p-nitroacetofenonhydrochlorid a dimethylformal a acylaci tohoto derivátu acetanhydridem v přítomnosti hydrogenuhlíčitanu sodného, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se reakční směs, obsahující v prostředí použitého rozpouštědla sůl ω -brom-p-nitroacetofenonu s hexamethylenetetraminem, nejprve ředí methanolem v množství, které činí 50 % množství teoreticky potřebného pro vznik dimethylformalu, načež se vlastní rozklad provádí směsí vodné kyseliny chlorovodíkové s koncentrací nejméně 30 %, v množství 110 až 115 % teorie, se zbývajícím teoretickým množstvím methanolu, zvýšeným o 5 %, potřebným pro vznik dimethylformalu, při teplotě 40 až 45 °C, z reakční směsi se oddělí rozpouštědlo, obsahující rozkladem vzniklý dimethylformal, načež se vyloučený

2

surový hydrochlorid ω -amino-p-nitroacetofenonu zředěním vodou v množství 3 až 4násobku objemu použitého methanolu za stálého udržování teploty v rozmezí 20 až 25 °C překrystaluje a v témže reakčním prostředí se převádí na ω -acetamido-p-nitroacetofenon, který se izoluje.

Při provedení způsobu podle vynálezu se první stupeň této části syntézy chloramfenikolu neliší od způsobu dosavadního. Podstatným novým znakem, který má zásadní důležitost pro zdárný průběh až do konce, je rozklad hexamethylenetetraminové soli methanolickým roztokem kyseliny chlorovodíkové při teplotě 40 až 45 °C. Za těchto podmínek se vyloučí vzniklý hydrochlorid ω -amino-p-nitroacetofenonu v hrubozrné, granulovité formě, která je dobře propustná a umožňuje po odsátí horní toluenové vrstvy dokonalé oddělení jejích zbytků dolní výpusť reaktoru. Poslední zbytky formaldehydu a toluenu se potom odstraní promytím methanolem v množství asi 10 až 15 % z celkového použitého objemu. Takto se získá velmi čistý aminhydrochlorid, prostý všech zbarvujících příměsí, které by ztěžovaly další operaci a znečišťovaly konečný produkt.

Další důležitou operací je překrystalování aminhydrochloridu, ke kterému dojde rozmícháním surového produktu s vodou v množství, které činí 3 až 4násobek objemu použitého methanolu. Při teplotě 20 až 25 °C se aminhydrochlorid rozpustí a ve velmi krátké době se opět vyloučí v krystalické formě. Po překrystalování se ihned v téže reakční nádobě přistoupí k acetylaci, která se uskuteční působením anhydridu kyseliny octové a hydrogenuhlíčitanu sodného. Po ukončení acetylace se vzniklý ω -acetamido-p-nitroacetofenon izoluje a po promytí použije bez další úpravy k následujícím stupňům syntézy.

Výhody způsobu podle vynálezu tkví především v tom, že všechny tři reakční stupně probíhají v jedné reakční nádobě bez izolace prvních dvou meziproduktů. Tím se zabrání ztrátám, vznikajícím při izolaci a manipulaci, což zvýší výtěžek konečného produktu asi o 10 %. Rovněž se ušetří rozpouštědla (toluen, methanol) a pracovní čas a odstraní se nepříjemná manuální práce, čímž se zjednoduší i obsluha a zároveň podstatně zvýší kapacita výrobního zařízení.

Způsob podle vynálezu je dále objasněn v příkladu provedení:

Do kotle se načerpá 1200 litrů toluenu nebo benzenu, přidá se 140 kg (0,576 kg mol) ω -brom-p-nitroacetofenonu, při 30 °C se rozpustí a roztok se vysuší bezvodým síranem sodným. K roztoku se přidá 83 kg hexamethylenetetraminu [tj. 103 % teorie, 0,592 kgmol a míchá se 2 hodiny při 40 až 45 °C. Vzniklá hustá hexamethylenetetramino-

vá sůl se potom bez izolace rozkládá tak, že se nejdříve za míchání připustí 150 litrů methanolu a po 5 minutách směs 222 kg 32% kyseliny chlorovodíkové (1,945 kgmol) s dalšími 150 litry methanolu (celkem 7,49 kgmol) a míchá se 30 minut při teplotě 40 až 42 °C. Po zastavení míchání se směs rozdělí na dvě vrstvy. Horní toluenová vrstva (obsahující rozkladem vzniklý dimethylformal) se horem odsaje k regeneraci. Poslední zbytky toluenu se oddělí spodní výpustí kotle, což je umožněno vytvořenou granulovitou formou vzniklého hydrochloridu ω -amino-p-nitroacetofenonu. Po oddělení toluenu se přidá 30 litrů methanolu a míchá se 30 minut,

potom se přidá 1000 až 1200 litrů vody s teplotou 20 až 25 °C. Při této operaci se hydrochlorid ω -amino-p-nitroacetofenonu rozpustí a ihned opět vykristaluje. V této formě a v téže reakčním kotli se acetyluje střídavým přidáváním 120 kg anhydriu kyseliny octové a suspenze 80 kg hydrogenuhličitanu sodného ve 200 litrech vody. Vzniklý ω -acetamido-p-nitroacetofenon se odsaje a promyje vodou do neutrální reakce. Provozně vlhký se používá k dalšímu zpracování. Po přepočtu na suchý produkt je výtěžek ω -acetamido-p-nitroacetofenonu 117 až 120 kg, tj. 90 až 93 % teorie, vztaženo na výchozí ω -brom-p-nitroacetofenon; teplota tání 152 až 158 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby ω -acetamido-p-nitroacetofenonu v jednom reakčním sledu, v prostředí toluenu nebo benzenu, převedením ω -brom-p-nitroacetofenonu na sůl s hexamethylentetraminem, rozkladem této soli pomocí methanolického roztoku kyseliny chlorovodíkové na ω -amino-p-nitroacetofenonhydrochlorid a dimethylformal a acetylací tohoto derivátu acetanhydridem v přítomnosti hydrogenuhličitanu sodného, vyznačující se tím, že se reakční směs, obsahující v prostředí použitého rozpouštědla sůl ω -brom-p-nitroacetofenonu s hexamethylentetraminem, nejprve ředí methanolem v množství, které činí 50 % množství teoreticky potřebného pro vznik dimethylformalu,

načež se vlastní rozklad provádí směsí vodné kyseliny chlorovodíkové s koncentrací nejméně 30 %, v množství 110 až 115 % teorie, se zbývajícím teoretickým množstvím methanolu, zvýšeným o 5 %, potřebným pro vznik dimethylformalu, při teplotě 40 až 45 °C, z reakční směsi se oddělí rozpouštědlo, obsahující rozkladem vzniklý dimethylformal, načež se vyloučený surový hydrochlorid ω -amino-p-nitroacetofenonu zředěním vodou v množství 3 až 4násobku objemu použitého methanolu za stálého udržování teploty v rozmezí 20 až 25 °C překrystaluje a v téže reakčním prostředí se převádí na ω -acetamido-p-nitroacetofenon, který se izoluje.