



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

209153

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 22 04 76
(21) (PV 2654-76)

(40) Zveřejněno
(45) Vydáno 01 02 83

(51) Int. Cl.³
C 07 C 79/16
C 07 C 103/40

(75)

Autor vynálezu

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

(54) Způsob regenerace nezreagovaného threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu

Vynález se týká způsobu regenerace nezreagovaného threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu po ukončení jeho dichloracetylace a po oddělení vykrystalovaného threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiolu z reakčního roztoku, ve kterém zbývá nezreagovaná výchozí látka, nevykrystalovaný reakční produkt, nezreagované a přebytečné dichloracetylační činidlo, produkty hydrolýzy tohoto činidla, tj. kyselina dichloroctová, popřípadě i hydroxyoctová, methanol a rozpuštěný chlorovodík.

Možnost regenerace cenného produktu závěrečné fáze mnohastupňové syntézy antibiotika chloramfenikolu včetně konečné látky má značný význam pro ekonomizaci výroby. Doposud se využívá klasických postupů, tj. odpaření matečného louhu, ochlazení a krystalizace směsi obou látek. V této směsi se potom threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiol hydrolýzuje na příslušný 2-aminoderivát, 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 prostředí v důsledku nutnosti používání benzaldehydu.

Nověji byly studovány možnosti použití iontoměnné techniky při regeneraci a zpracování produktů a meziproductů syntézy chloramfenikolu. G. N. Altšuler (Chimicko 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, nikoli 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 desorpceí.

Otázku získávání ekonomicky zajímavých množství cenných meziproductů a konečných produktů syntézy chloramfenikolu řeší podle vynálezu způsob regenerace nezreagovaného threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu po ukončení jeho dichloracetylace a po oddělení vykrystalovaného threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiolu z reakčního roztoku, ve kterém zbývá nezreagovaná výchozí látka, nevykrystalo-

209153

vaný reakční produkt, nezreagované a přebytečné dichloracetylační činidlo, produkty hydrolýzy tohoto činidla, tj. kyselina dichlorooctová, popřípadě i hydroxyoctová, methanol a rozpuštěný chlorovodík.

Podstata tohoto způsobu spočívá v tom, že se v reakčním roztoku s počáteční hodnotou pH 5,5 až 6,0 zahříváním na teplotu 35 až 40 °C až do dosažení hodnoty pH 1,2 až 1,9 částečně zhydrolýzuje přítomný nevykrytalovaný threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiol, načež se hydrolýza této látky dokončí po přidavku 0,1 % obj. koncentrované kyseliny chlorovodíkové zahříváním na teplotu 65 až 100 °C za současné koncentrace reakčního roztoku na 1/2 původního objemu, potom se koncentrát doplní vodou nebo promývacími roztoky na původní objem, vedením tohoto roztoku přes silně kyselý katex v H-cyklu se zachytí threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiol, který se z katexu uvolní elucí 10%ní kyselinou chlorovodíkovou za současné regenerace katexu, efluent z katexu se uvádí na silně zásadický anex v OH-cyklu, na němž se zachytí a zhydrolýzují zbytky nezhydrolýzovaného threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiolu na threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiol, který se z anexu uvolní desorpcí 0,05%ní kyselinou chlorovodíkovou.

Způsob podle vynálezu znamená zjednodušení technologie výroby chloramfenikolu a možnost technicky 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 příkladů:

Příklad 1

1872 litrů vodně-methanolického matečného louhu po dichloracetylaci threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu, s obsahem 10,3 kg této látky, 10,3 kg threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiolu, 41,2 kg dichloroetanu methylnatého a 424 kg methanolu se zahřeje na 35 °C a udržuje při této teplotě po dobu 8 hodin, při čemž se pH sníží z původní hodnoty 5,5 až 6,0 na hodnotu asi 1,9 až 1,2. K takto předhydrolýzovanému roztoku se přidá 1,87 litru konc. kyseliny chlorovodíkové (asi 34%ní) a za teploty 65 až 97 °C se během dalších 8 hodin dokončí hydrolýza za současného oddestilování methanolu s částí vody, při čemž se objem reakčního roztoku zmenší na 1/2 původního objemu. Koncentrát se doplní na původní objem promývací vodou před regenerací katexu a 0,05%ní kyselinou chlorovodíkovou, obsahující zbytky threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu, vyextrahované ze sloupce anexu před jeho regenerací. Takto připravený roztok se nechá protékat sloupcem s 80 litry katexu v H-cyklu rychlostí asi 600 litrů za hodinu. Na sloupci se zachycuje threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiol (za kontroly chromatografií na tenké

vrstvě) až do prvního průniku v efluentu. Filtrát po průchodu katexem se vede na sloupec se 128 litry báze aneksu v OH-cyklu, kde se zachytí anionty kyseliny chlorovodíkové, dichlorooctové apod. a adsorbuje nezhydrolýzovaný threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiol. Pracuje se rychlostí asi 480 litrů roztoku za hodinu. Průběh pracovního cyklu se kontroluje jednak chromatografií na tenké vrstvě jednak měřením pH prošlého roztoku, a to až do hodnoty pH 4,8 až 4,5 u vytékajícího roztoku. Sloupec anexu se po skončení pracovního cyklu promývá 450 až 470 litry 0,05%ní kyseliny chlorovodíkové rychlostí asi 250 litrů za hodinu, při čemž se ze sloupce extrahuje threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiol.

Po skončení pracovních cyklů se sloupec katexu promyje asi 450 až 470 litry vody a potom se regeneruje 92 litry 10%ní kyseliny chlorovodíkové rychlostí asi 150 litrů za hodinu. Potom se sloupec katexu promyje do neutrální reakce asi 300 litry vody, při čemž se prvních 100 litrů promývací kapaliny spojí s regenerační kapalinou. Spojená regenerační a promývací kapalina se zahřeje na 45 až 50 °C a zvolna se k ní připustí 14 litrů konc. vodného (asi 25%ního) amoniaku na pH 9,5 až 10,0. Reakční směs se ochladí na 10 až 12 °C a vyloučená báze se odsaje nebo odstředí, načež se promyje 10 litry vody a vysuší při 70 °C. Výtěžek 14,5 kg threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu s t. t. 159 až 160 °C, $(\alpha)_D^{20} = 27,5^\circ$ ($c = 3,6$ g, 0,1 N HCl), tj. 85%.

Příklad 2

214 litrů vodného matečného louhu po přesrážení surového threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu s obsahem 0,35 kg této látky, 3 kg amoniaku a 5,8 kg chloridu amonného se propouští sloupcem s 80 litry anexu v OH-cyklu, rychlostí 300 litrů za hodinu. Na anexu se zachytí ionty Cl^- a do filtrátu beze změny přechází v roztoku obsažená báze. Průběh pracovního cyklu se kontroluje argentometrickým stanovením Cl^- až do jejich prvního průniku. Z filtrátu po anexu se potom vydestiluje během 1,5 až 2 hodin vodní parou amoniak (až na zbytkový obsah 17 až 35 mg NH_3 /litr). Takto upravený roztok se potom vede na sloupec katexu v H-cyklu, kde se zachytí rozpuštěný threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiol. Dále se postupuje jako v příkladu 1. Výtěžek 0,3 kg žádané látky s t. t. 159 až 160 °C a $(\alpha)_D^{20} = -27,5^\circ$ ($c = 3,6$ g, 0,1 N HCl), tj. 85 % vztaženo na její obsah ve výchozím roztoku.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob regenerace nezreagovaného threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiolu po ukončení jeho dichloracetylace a po oddělení vykrytalovaného threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiolu z reakčního roztoku, ve kterém

zbývá nezreagovaná výchozí látka, nevykrystalovaný reakční produkt, nezreagované a přebytečné dichloracetylační činidlo, produkty hydrolýzy tohoto činidla, tj. kyselina dichloroctová, popřípadě i hydroxyoctová, methanol a rozpuštěný chlorovodík, vyznačující se tím, že se v reakčním roztoku s počáteční hodnotou pH 5,5 až 6,0 zahříváním na teplotu 35 až 40 °C až do dosažení hodnoty pH 1,2 až 1,9 částečně zhydrolýzuje přítomný nevykrystalovaný threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiol, načež se hydrolýza této látky dokončí po přidavku 0,1 % obj. koncentrované kyseliny chlorovodíkové zahříváním na teplotu 65 až 100 °C za současné koncentrace reakčního

roztoku na 1/2 původního objemu, potom se koncentrát doplní vodou nebo promývacími roztoky na původní objem, vedením tohoto roztoku přes silně kyselý katex v H-cyklu se zachytí threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiol, který se k katexu uvolní elucí 10% ní kyselinou chlorovodíkovou za současné regenerace katexu, efluent z katexu se uvádí na silně bázičský anex v OH-cyklu, na němž se zachytí a zhydrolýzují zbytky nezhydrolýzovaného threo-1-(p-nitrofenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiolu na threo-1-(p-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propandiol, který se z anexu uvolní desorpceí 0,05% ní kyselinou chlorovodíkovou.