



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219405
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 53/122

(22) Přihlášeno 16 07 62

(21) [PV 4266-62]

(40) Zveřejněno

(45) Vydáno 15 08 85

(75)

Autor vynálezu

CHROMÍK JINDŘICH, ZATLOUKAL LUBOMÍR, PRAHA

(54) Způsob výroby kyseliny 2-ethyl-3-(3-amino-2,4,6-trijodfenyl)-propionové

1

Vynález se týká způsobu výroby kyseliny 2-ethyl-3-(3-amino-2,4,6-trijodfenyl)-propionové, sloučeniny používané v rentgenové diagnostice při perorální cholecystografii.

Základní postup pro výrobu této kyseliny publikoval v r. 1943 Lewis (J. Am. Chem. Soc. 71, 3753, 1949). Vychází se z kyseliny 2-ethyl-3-(3-aminofenyl)-propionové, která se v roztoku kyseliny chlorovodíkové joduje jodmonochloridem za zvýšené teploty.

Tento postup byl několikrát modifikován, zejména v konečné fázi izolace čištění produktu, což jsou operace značně náročné a choulostivé, vzhledem k značnému množství pryskyřičnatých produktů, které vznikají při jodaci a nepříznivě ovlivňují barvu a čistotu produktu.

Jeden ze způsobů čištění spočívá v tom, že se připraví morfolinová sůl kyseliny, která se překrystaluje, potom se z ní uvolní opět kyselina, která se musí alespoň 2× překrystalovat, než se dosáhne žádané čistoty. Podle jiného způsobu se získaný produkt překrystaluje ze směsi chloroformu s ligroinem a pak se ještě čistí trojnásobnou krystalizací z methanolu.

Další dosud v provozním měřítku používaný způsob čištění záleží v tom, že se surový produkt, který se po jodaci získá v malých granulích, rozpustí v roztoku hydroxidu sod-

2

ného a kyselina se vysráží plynným kyslíkem siřičitým. Z tohoto produktu se připraví sodná sůl, která se překrystaluje, rozloží zpět na kyselinu, která se dále čistí krystalizací z benzenu a ethanolu.

Uvedené způsoby jodace a čištění jsou značně neekonomické, zdoluhavé a ztrátové.

Při studiu závislosti čistoty jodované kyseliny na způsobu jodace byl vypracován nový způsob provedení jodace a čištění konečného produktu, u kterého se podařilo odstranit dřívější nevýhody.

Předmětem vynálezu je způsob výroby kyseliny 2-ethyl-3-(3-amino-2,4,6-trijodfenyl)-propionové jodací kyseliny 2-ethyl-3-(3-aminofenyl)-propionové jodmonochloridem v prostředí zředěné kyseliny chlorovodíkové za zvýšené teploty, jehož podstata spočívá v tom, že se jodace provádí v přítomnosti trichlorethylenu, při teplotě varu reakční směsi, po skončení jodací a ochlazení na 40 až 50 °C se trichlorethylenová vrstva oddělí a zfiltruje, směs se stejným objemem ethanolu, který se po přidavku činidla schopného převádět elementární jod ve sloučeninu rozpustnou ve vodě, s výhodou hydrogensířičitanu sodného, odstraní ze směsi extrakcí vodou, načež se ze zbývajících vyčištěné trichlorethylenové vrstvy izoluje reakční produkt krystalizací.

Jodaci lze s výhodou provádět v přítomnosti 15 až 25 % objemových trichlorethylenu, vztaženo na objem kyselé vodné fáze.

Použití trichlorethylenu k jodaci a současně ke krystalizaci produktu, zbaveného volného jodu působením hydrogensířičitanu sodného v přítomnosti ethanolu a odstranění ethanolu extrakcí vodou, mělo pronikavý vliv na zvýšení výtěžků a na čistotu produktu, který se již v surové formě získá v krémově bílém zbarvení, s t. t. 155–156 °C. Dřívější zdlouhavé a ztrátové čištění substance převáděním na soli a mnohonásobnou krystalizací odpadá, což je hlavní výhodou způsobu podle vynálezu.

Příklad provedení

V tříhrdlé baňce, opatřené míchadlem a teploměrem, se umístí 800 ml destilované vody, 83 g hydroxidu sodného a 50 g kyseliny 2-ethyl-3-(3-nitrofenyl)-akrylové. Po rozpuštění se pomalým vnášením Raneyovy slitiny udržuje teplota v rozmezí 30 až 40 °C. Po skončené redukci se filtrací oddělí vyloučený katalyzátor a přidáním 1,08 l kyseliny solné se vysráží kyselina 2-ethyl-3-(3-aminofenyl)-propionové, která se potom rozpustí jako hydrochlorid. Po filtraci se roztok vne-

se do tříhrdlé baňky, opatřené zpětným chladičem, míchadlem a teploměrem sahajícím do reakční směsi, doplní se destilovanou vodou na objem 3,3 l, ke směsi se přidá 0,55 l trichlorethylenu a při 40 °C 155 g jodmonochloridu. Reakční směs se vyhřeje k varu (76 °C vnitřní teploty) a intenzívně vaří 8 hodin. Po této době se roztok ochladí na 40 až 50 °C, oddělí se spodní trichlorethylenová vrstva, která se po filtraci smísí s 500 ml ethanolu, k roztoku se přidá 18 g hydrogensířičitanu sodného a za míchání se pomalým proudem připustí 0,8 l destilované vody. Barva reakční směsi se přitom změní z fialové na krémovou. Směs se vlije do 2 l destilované vody a ochladí. Produkt vykristaluje v oddělené trichlorethylenové vrstvě, promyje se 2× po 500 ml destilované vody, zfiltruje se a promyje chloroformem. Získá se 71 g produktu světle krémové barvy s t. t. 155 až 156 °C.

Trichlorethylenový matečný louh se zahustí, ochladí a vyloučený produkt se přečistí takto: rozpustí se ve směsi 25 ml trichlorethylenu a 25 ml ethanolu, přidají se 4 g hydrogensířičitanu sodného a dále se postupuje výše uvedeným způsobem. Získá se dalších 8 g produktu, takže celkový výtěžek je 79 g, tj. 60 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby kyseliny 2-ethyl-3-(3-amino-2,4,6-trijodfenyl)propionové jodací kyseliny 2-ethyl-3-(3-aminofenyl)-propionové jodmonochloridem v prostředí zředěné kyseliny chlorovodíkové za zvýšené teploty, vyznačující se tím, že se jodace provádí v přítomnosti trichlorethylenu, při teplotě varu reakční směsi, po skončené jodaci a ochlazení na 40 až 50 °C se trichlorethylenová vrstva oddělí a zfiltruje, smísí se stejným objemem ethanolu, který se po přidav-

ku činidla schopného převádět elementární jod ve sloučeninu rozpustnou ve vodě, s výhodou hydrogensířičitanu sodného, odstraní ze směsi extrakcí vodou, načež se ze zbývající vyčištěné trichlorethylenové vrstvy izoluje reakční produkt krystalizací.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jodace provádí v přítomnosti 15 až 25 % objemových trichlorethylenu, vztaženo na objem kyselé vodné fáze.