



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225 278

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 15 04 82
(21) PV 2702-82

(51) Int. Cl. C 07 C 103/40

(40) Zveřejněno 27 05 83
(45) Vydáno 01 07 85

(75) KOSTKAN JAN, PRAHA
Autor vynálezu
NEDBAL JINDŘICH, ŠESTAJOVICE
MATEROVÁ MILUŠE
JARÝ JIŘÍ, PRAHA

(54) Způsob výroby D-threo-2-dichloracetamido-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiolu

1

Širokospektré antibiotikum chloramfenikol se vyrábí působením přebytku methylesteru kyseliny dichloroctové (I) na D-threo-2-amino-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiol (II). Jako reakčního prostředí se užívá různých rozpouštědel, nejčastěji methanolu. Hmotnost rozpouštědla se obvykle pohybuje mezi 500 až 1000 % hmot. ekvimolárního množství báze II. Produkt, tj. D-threo-2-dichloracetamido-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiol (III) se po přefiltrování reakční směsi přes karborafin izoluje z roztoku srážením vodou. Vyloučený chloramfenikol se separuje buď filtrací, nebo odstředěním. Po zahuštění matečných louhů se ještě izoluje směs báze II a chloramfenikolu.

Naznačený postup má řadu nevýhod. Konverze báze II s přebytkem esteru I v dříve specifikovaném množství rozpouštědla dosahuje 94 až 96 %. Další nevýhody spočívají v tom, že rozpouštědlo přítomné v matečných louhách zvyšuje rozpustnost chloramfenikolu. Dále je produkt III znečištěn nejenom barevnými balasty, ale i zbytky esterů I. Tak dochází jak ke kvalitativnímu, tak kvantitativnímu snižování výtěžku chloramfenikolu.

Tyto nevýhody odstraňuje postup podle předkládaného vynálezu. Podle tohoto vynálezu se reakce provádí v prostředí alkoholu, s výhodou methanolu v množství 50 až 200 % hmotnostních ekvimolárního množství báze II, přičemž se použije ekvimolární množství esteru I. Konverze dosažená tímto postupem se pohybuje mezi 97 až 99 %. Před filtrací

se upraví hustota a viskozita přidáním vody. Hmotnost přidané vody je 10 až 80 % hmotnosti báze II. Produkt III se izoluje z reakční směsi srážením 0,1 až 0,4 M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Hmotnost dodaného roztoku kyseliny chlorovodíkové se pohybuje mezi 4 až 6 násobkem hmotnosti alkoholu obsaženého v reakční směsi. Před separací vyloučeného chloramfenikolu se vakuovou destilací oddestiluje 5 až 80 % hmotnostních dříve dodaného a vzniklého alkoholu.

Působením kyseliny chlorovodíkové dojde k odstranění nežádoucích barviv. Oddestilováním alkoholu se pronikavě sníží rozpustnost chloramfenikolu a vytvoří se podmínky pro izolaci nezreagované báze II, která je v roztoku ve formě hydrochloridu, pomocí silného katexu v H⁺ cyklu. Po této úpravě je možné matečné louhy opět použít ke srážení chloramfenikolu z alkoholového roztoku při další várce.

Využitím tohoto vynálezu se zvýší výtěžek chloramfenikolu. Další úspora spočívá v úspoře alkoholu a esteru I. Odstínění nežádoucích reakcí a odstranění balastních barviv umožňuje prakticky neomezeně zvyšovat tonáž navážky várky. Aplikací iontoměniče k izolaci nezreagované báze je dříve popsany způsob výroby téměř beze ztrát.

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

Příklad

V 2 500 ml trojhrdlé baňce opatřené míchadlem a zpětným chladičem bylo smíseno 100 ml methyalkoholu a 144 g báze. Směs byla temperována na vodní lázni na teplotu 66 °C. Do vyhřáté směsi bylo vneseno 70,4 ml esteru. Po dvou hodinách bylo k roztoku přidáno 50 ml vody. Potom byla směs filtrována přes karborafin. Z roztoku byl chloramfenikol srážen 500 ml 0,2 M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Za sníženého tlaku bylo při teplotě 48 °C oddestilováno 200 ml destilátu. Potom byla suspenze ochlazená na teplotu 5 °C a míchána 10 hodin. Po této době byl separován chloramfenikol. Výtěžek činil 214,5 g (97,8 %). Z matečných louhů byl hydrochlorid báze izolován na koloně katexu Ostion IG - KS v H⁺ cyklu. Byl použit sloupec o rozměrech výška 0,17 m, průměru 0,01 m. Roztok kolonou protékal rychlostí 0,5 ml/min. Báze byla z katexu uvolněna 35 ml 20%ního vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Po odpaření bylo získáno 3,5 g hydrochloridu báze (87,7 %).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby D-threo-2-dichloracetamido-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiolu, tj. chloramfenikolu reakcí methylesteru kyseliny dichloroctové a D-threo-2-amino-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiolu, vyznačený tím, že se použije ekvimolárního množství methylesteru kyseliny dichloroctové a D-threo-2-amino-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiolu a reakce se provádí v reakčním médiu, s výhodou methanolu, kterého se použije v množství 50 až 200 % hmotnostních ekvimolárního množství dříve specifikované báze, přičemž se viskozita a hustota roztoku reakční směsi upraví přidáním vody v množství odpovídajícím 10 až 80 % hmotnostním zreagované báze, chloramfenikol se z roztoku sráží vodným roztokem 0,01 až 5 M kyseliny s výhodou kyseliny chlorovodíkové v množství odpovídajícím 4 až 6-ti násobku hmotnosti použitého reakčního média, se z reakční směsi po vysrážení chloramfenikolu oddestiluje z 5 až 80 %, a hydrochlorid D-threo-2-amino-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiolu rozpuštěný v matečných louskách se izoluje použitím katexu v H⁺ cyklu, ze kterého se uvolní kyselinou.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se reakce provádí při teplotě 50 až 66 °C, a reakční směs se ředí při teplotě 50 až 66 °C, přičemž se srážení dříve specifikovaného produktu provádí při teplotě 30 až 66 °C okamžitým dodáním celého objemu roztoku výše specifikované kyseliny a nebo dávkováním rychlostí 0,05 až 30 litrů za minutu, a destilace se provádí při teplotě 30 až 66 °C.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se použije silného katexu v průtočném nebo vsádkovém zařízení v množství odpovídajícím 0,6 až 10ti násobku množství molů kapacity ve srovnání s počtem molů rozpuštěného hydrochloridu.