



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219984
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 91/20

(22) Přihlášeno 22 05 81

(21) (PV 3814-81)

(40) Zveřejněno 27 08 82

(45) Vydáno 15 10 85

(75)

Autor vynálezu

ČAPEK KAREL ing. CSc., JARÝ JIŘÍ doc. ing. CSc., KOSTKAN JAN, KRAUS
JAN ing., POTÁČOVÁ MILOSLAVA, ŠIMON JAN ing., PRAHA

**(54) Způsob hydrolysy D,L-threo-, D-threo- nebo L-threo-2-acetamido-
-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiolu**

1

2

Účelem vynálezu je výroba meziprojektu při syntéze antibiotika chloramfenikolu. Podle vynálezu se jedná o způsob hydrolysy D,L-threo-, D-threo- nebo L-threo-2-acetamido-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiolu, který spočívá v tom, že D,L-threo-, D-threo nebo L-threo-2-acetamido-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiol se deacetyluje působením katexu ve vodném nebo vodně-alkoholovém prostředí a pak se uvolní z katexu působením kyselin nebo zásad.

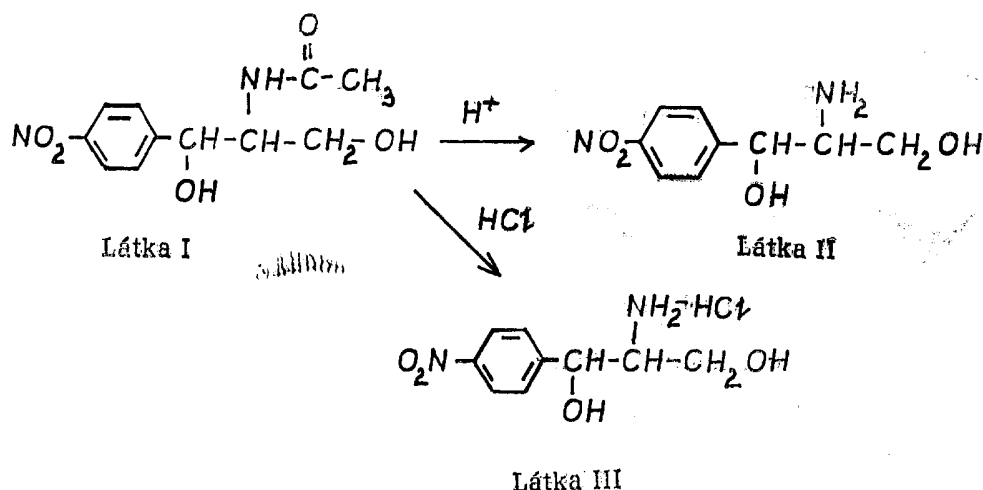
Vynález se týká způsobu hydrolysy D,L-threo-, D-threo- nebo L-threo-2-acetamido-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiolu na D,L-threo-, D-threo- nebo L-threo-2-amino-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiol na D,L-threo-, D-threo- nebo L-threo-2-acetamido-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiol.

Hydrolysy D,L-threo-2-acetamido-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiolu, látky o vzorci I na D,L-threo-2-amino-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiol (II), případně D nebo L formy této látky je jedním z reakčních stupňů při výrobě antibiotika chloramfenikolu. Podle známého postupu se tato hydrolysa provádí působením kyselin za zvýšené teploty, nejčastěji působením kyseliny chlorovodíkové. Produkt hydrolysy, to je látka II, se izoluje ve formě soli, nejčastěji ve formě hydrochloridu III. Nevýhodou tohoto postupu je, že při hydrolyse účinkem kyselin vznikají vedle solí báze II i vedlejší produkty, které zvyšují rozpustnost solí báze II, např. hydrochloridu III, v reakčním prostředí a tím snižují výtěžek.

Tuto nevýhodu do značné míry odstraňuje postup podle předloženého vynálezu. Podle tohoto vynálezu se hydrolysa acetamido-

derivátu I nebo jeho D či L formy provádí účinkem silného katexu, např. katex Dowex 50W X2 nebo Ostion LGKS v H^+ cyklu. Produkt hydrolysy, tj. D,L-threo-2-amino-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiol (II), případně jeho D nebo L forma, se váže na katex, zatímco vedlejší produkty zůstávají rozpuštěny v reakčním prostředí. Hydrolysu je možno provádět při teplotě místnosti, nebo při zvýšené teplotě, která vede ke zkrácení reakční doby, a to ve vodném nebo vodně-alkoholickém prostředí. Pro průmyslovou výrobu je zvláště výhodné hydrolysu provádět v průtokovém reaktoru, naplněném katexem.

Produkt hydrolysy, tj. aminoderivát II, lze z katexu uvolnit buď působením kyselin, nebo zásad. Obzvláště výhodný je způsob první uvedený, neboť při tomto způsobu se současně s uvolněním produktu převede katex opět do H^+ cyklu, takže je připraven k další reakci. Použije-li se k uvolnění báze II kyselina chlorovodíková, získá se hydrochlorid III, který lze dále zpracovat na chloramfenikol podle stávající technologie. Vynález a jeho účinky jsou blíže osvětleny na následujících příkladech provedení.



Příklady provedení

Příklad 1

V baňce bylo smícháno 67,8 g acetamidoderivátu I a 500 ml katexu Ostion LGKS. Objem byl doplněn vodou na 3500 ml. Za občasného míchání byla směs zahřívána na 95 °C. Po čtyřech hodinách byl podle chromatografie na tenké vrstvě, acetamidoderivát I zhydrolysován. Katex byl odfiltrován a promyt 5krát 500 ml vody. Bylo odebráno 100 ml vzorku promývací vody a odpařeno. Po odpaření tohoto filtrátu nezbyl odparek. Katex byl přenesen na kolonu o průměru 0,1 m. Eluován byl 1000 ml 5% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové rychlostí 8 ml/min. Odpařením bylo získáno 16,75 g hydrochloridu III (t. t. 177 až 183 °C).

Katex byl eluován 1000 ml 15% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové rychlostí 5 ml/min. Odpařením eluentu bylo získáno 19,4 g hydrochloridu III (t. t. 178 až 182 °C). Katex byl znovu promýván 1000 ml 15% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Takto bylo získáno 29,7 g hydrochloridu III (t. t. 177 až 183 °C). Bylo izolováno 98,9 % hydrochloridu III.

Příklad 2

V baňce bylo smícháno 5 g acetamidoderivátu I s 5 ml katexu Ostion LGKS. Objem byl doplněn na 30 ml 10% vodným roztokem ethanolu. Reakční směs byla za občasného míchání zahřívána na teplotu 75 °C. Po 6 hodinách byl podle chromatografie na tenké vrstvě acetamidoderivát I zhydrolyso-

ván. Katex byl odfiltrován a promyt 3krát 500 ml vody. Byl odebrán vzorek promývací vody (100 ml). Po odpaření nezanechala odparek.

Analogickým způsobem jako v případě 1 byl uvolněn hydrochlorid III. Bylo získáno 4,89 g hydrochloridu III, t. t. 179 až 183 °C, tj. 94,2 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob hydrolysy D,L-threo-, D-threo- nebo L-threo-2-acetamido-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propandiolu, vyznačující se tím, že se hydrolysa provádí účinkem katexu ve vodném nebo vodně-alkoholickém prostředí o hmotnostní koncentraci alkoholu 1 až 30 % při teplotě 20 až 100 °C, načež se produkt hydrolysy, tj. D,L-threo-, D-threo nebo L-threo-2-amino-1-(4-nitrofenyl)-1,3-propan-diol uvolní z katexu účinkem kyselin nebo bází.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že alkohol je jednosytný, dvojsytný nebo trojsytný s počtem atomů uhlíku 1 až 6.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že katex obsahuje jako funkční skupinu sulfoskupinu.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že jako kyseliny se používá kyselina chlorovodíková.