

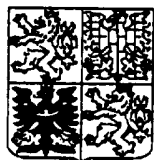
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

280 128

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3013-90**

(22) Přihlášeno: 18. 08. 88

(40) Zveřejněno: 15. 01. 92

(47) Uděleno: 06. 09. 95

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15. 11. 95

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 H 15/18

(73) Majitel patentu:

Potěšil Tomáš ing. CSc., Olomouc, CZ;

Strojil Ladislav, Olomouc, CZ;

Přehnal Arnošt ing., Olomouc, CZ;

Ferenc Milan RNDr., Olomouc, CZ;

(72) Původce vynálezu:

Potěšil Tomáš ing. CSc., Olomouc, CZ;

Strojil Ladislav, Olomouc, CZ;

Přehnal Arnošt ing., Olomouc, CZ;

Ferenc Milan RNDr., Olomouc, CZ;

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy krystalické

3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glukofuranózy

(57) Anotace:

Příprava krystalické 3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glukofuranózy pro farmaceutické a jiné účely z ethyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glukofuranosidu přečištěného pomocí molekulární destilace. Čistá substance se podrobí hydrolýze v prostředí kyseliny octové za přítomnosti kyseliny fosforečné při zvýšené teplotě po dobu 8,5 až 9 hodin. Produkt se extrahuje do toluenu a vysráží benzínem, krystaluje za snížené teploty a izoluje se. Přečištění produktu se provede rekrytalizací rozpouštěním v toluenu a opětným vysrážením benzínem.

CZ 280 128 B6

Způsob přípravy krystalické 3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glukofuranózy

Vynález se týká způsobu přípravy krystalické 3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glukofuranózy, která se používá pro farmaceutické účely, například pro přípravu venotonika Tribenosidu, ale i pro jiné účely všude tam, kde to vyžaduje vysoká čistota této chemikálie.

Příprava 3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glukofuranózy kyselou hydrolyzou ethyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glukofuranosidu je již známá. Potíže však působí získání čistého produktu, protože po ukončení hydrolyzy a zahuštění roztoku rezultuje 3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glukofuranóza ve formě viskózního vysokovroucího oleje, který se dá velmi těžko přečistit. Obsahuje níže i výše-vroucí nečistoty z přípravy této látky. Navíc je 3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glukofuranóza ve formě oleje nevyhovující pro další použití svou barevností.

Zjistili jsme, že průběh hydrolyzy je silně ovlivněn čistotou výchozího ethyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glukofuranosidu, zejména závisí na dokonalém odstranění výše uvedených příměsí. Není-li tento požadavek splněn, získá se po hydrolyze 3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glukofuranóza ve formě žlutohnědého oleje těžko definovatelného složení a obtížně přečistitelného obvyklými fyzikálně-chemickými metodami. Tento olejovitý preparát nelze potom prakticky přivést ke krystalizaci, a pokud ano, je jeho kvalita diskutabilní a výtěžek nízký (cca 40 %).

Obtíže byly překonány postupem podle tohoto vynálezu, jehož princip spočívá v tom, že se pro přípravu 3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glukofuranózy použije ethyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glukofuranosid, upravený pomocí zařízení pro krátkocestnou destilaci. Úprava surového ethyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glukofuranosidu spočívá v dokonalém odstranění všech příměsí bránících v krystalizaci 3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glukofuranózy po hydrolyze. Toho lze dosáhnout dvěma způsoby. Obsahuje-li ethyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glukofuranosid těkavější podíly, dosáhne se odstranění těchto látek oddestilováním jako přední frakce. V případě vyšších obsahů výševroucích příměsí se provede přečištění následnou destilací ethyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glukofuranosidu. Destilaci lze s výhodou provést na zařízení pro krátkocestnou destilaci se stíraným filmem.

Vzniklá nažloutlá medovitá látka se rozpustí v kyselině octové. Hydrolyza probíhá za katalýzy minerální kyseliny (kyselina chlorovodíková nebo s výhodou kyselina fosforečná) za zvýšené teploty 60 až 80 °C po dobu 8,5 až 9 hodin. Po ochlazení na laboratorní teplotu se reakční směs naleje do vody a extrahuje se do výševroucího organického rozpouštědla, s výhodou do toluenu a po neutralizaci směsi se toto rozpouštědlo oddestiluje na předem stanovenou hmotnost odparku. K němu se za laboratorní teploty přidá přesně vypočtené množství nízkovroucího organického rozpouštědla jako je petrolether nebo s výhodou benzin. Po tříhodinové krystalizaci za laboratorní teploty a následnou šestnáctihodinovou krystalizací při -10 °C až -6 °C se získá krystalická 3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glukofuranóza, která se vysuší při laboratorní teplotě volně na vzduch nebo s výhodou ve vakuu.

Kvalitu a čistotu produktu lze zvýšit následnou rekrystalizací, při níž se látka rozpustí ve vypočteném množství výševroucího organického rozpouštědla, například toluenu a sráží se přesně stanoveným objemem petroletheru nebo benzínu. Další zpracování je již shodné se shora popsanou krystalizací.

V literatuře je krystalická 3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glukofuranóza popisována jako bílá voskovitá látka o teplotě tání 63 až 65 °C. Po rozpuštění v ethanolu poskytuje čirý bezbarvý roztok, někdy slabě opalizující.

Způsob přípravy krystalické 3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glukofuranózy podle tohoto vynálezu ilustrují následující příklady.

Příklad 1

117,6 g surového ethyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glukofuranosidu se podrobí molekulární destilaci na zařízení pro krátkocestnou destilaci TMO 50 za následujících podmínek: první průchod kolonou - teplota ohřevného média 190 °C, tlak 5 až 7 Pa. Destilát se potom použije pro druhý průchod kolonou při teplotě ohřevného média 240 °C a tlaku 0,7 až 1,0 Pa. Získá se 1000,0 g (85 %) čistého ethyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glukofuranosidu ve formě čiré nažloutlé medovité kapaliny.

Těchto 100 g látky se v tříhrdlé baňce opatřené míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem rozpustí ve 350,0 ml kyseliny octové, přidá se 150,0 ml vody a 12,0 ml kyseliny fosforečné. Vzniklá emulze se vyhřeje na teplotu 60 až 80 °C a míchá se 8,5 až 9 hodin při této teplotě. Po ochlazení na laboratorní teplotu se směs vleje do 500,0 ml vody a vyloučený olejovitý produkt se extrahuje do 400,0 ml a 200,0 ml toluenu. Spojené toluenové extrakty se vytřepou postupně 400,0 ml vody, 100,0 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nakonec 2x200,0 ml vody. Potom se za sníženého tlaku oddestiluje toluen při teplotě 50 °C na celkovou hmotnost odparku 420,0 g. Zahuštěný roztok se vytemperuje na laboratorní teplotu a za míchání se k němu přidá po částech 760,0 ml benzínu. Po zaočkování se roztok ponechá volně krystalovat 2 až 3 hodiny při laboratorní teplotě. Krystalizace se dokončí stáním při teplotě -10 °C až -6 °C po dobu 16 hodin. Produkt se ještě chladný odsaje, promyje 2 x 60,0 ml ledového benzínu a suší volně na vzduchu nebo ve vakuu při laboratorní teplotě. Získá se 64,9 g (70,7 %) krystalické 3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glukofuranózy. Z matečných louhů a promývek se destilací regenerují toluen a benzín.

Příklad 2

Rekrystalizace 3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glukofuranózy se provádí následujícím postupem: 55,0 g krystalické látky se rozpustí za míchání při laboratorní teplotě ve 220,0 ml toluenu. K čirému toluenovému roztoku se za míchání přidá 400,0 ml benzínu. Po zaočkování se roztok ponechá volně krystalovat 2 hodiny při laboratorní teplotě a krystalizace se dokončí stáním při teplotě -10 °C až -6 °C po dobu minimálně 16 hodin. Potom se chladný produkt odsaje, promyje 2x60,0 ml ledového benzínu a suší volně na

vzduchu nebo ve vakuu při laboratorní teplotě do konstantní hmotnosti. Získá se 52,0 g (94,5 %) chromatograficky čisté 3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glukofuranózy. Z matečných louhů a promývek se regenerují toluen a benzín destilací.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

Způsob přípravy krystalické 3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glukofuranózy pro farmaceutické účely hydrolýzou ethyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glukofuranosidu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se ethyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glukofuranosid nejprve přečistí pomocí molekulární destilace, potom se podrobí hydrolýze v prostředí kyseliny octové a za přítomnosti kyseliny fosforečné při teplotě 60 až 80 °C po dobu 8,5 až 9 hodin, produkt se extrahuje do toluenu, vysráží benzínem, krystaluje za teploty -10 až -6 °C a krystalická 3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glukofuranóza se izoluje, potom se získaný produkt popřípadě rekrystaluje z toluenu a benzínu a krystaluje za teploty -10 až -6 °C.

Konec dokumentu
