



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

208 559
(11) (B1)

(61)

(23) Výstavná priorita
(22) Prihlášené C9 09 80
(21) FV 3213-80

(51) Int. Cl. C 07 D 309/22

(40) Zverejnené 31 10 80
(45) Vydané 01 12 83

(75)

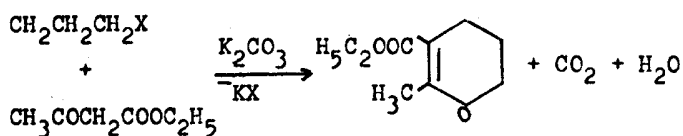
Autor vynálezu JEDNRICHOVSKÝ JÁN ing.
ZLATINSKÝ EMIL ing.

BERÁNEK BOHUSLAV ing., HLCHOVEC
RYBÁR ALFONZ ing. CSc., BRATISLAVA

(54) Spôsob prípravy 2-metyl-3-karbetoxy-5,6-dihydropyrénu

Vynález sa týka prípravy medtiproduktu pre prípravu liečiva - vazodilatancia 1, -(5-oxohexyl)-teobromínu.

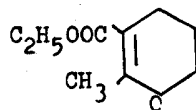
Vynález rieši zvýšenie výťažku pri príprave 2-metyl-3-karbetoxy-5,6-dihydropyrénu z 1,3-dihalogenpropénu a acetoctanu etylnatého podľa reakčnej schémy



kde X = Cl alebo Br.

Podstatou vynálezu je kontinuálne odstraňovanie vody z reakčnej zmesi buď to vo forme azeotropickej zmesi etanolu s iným vhodným rozpúšťadlom napr. benzénom alebo toluénom, alebo sa voda zachycuje činidlami, ktoré ju väžu napr. bezvodými anorganickými solami alebo aktivovaným silikagélom.

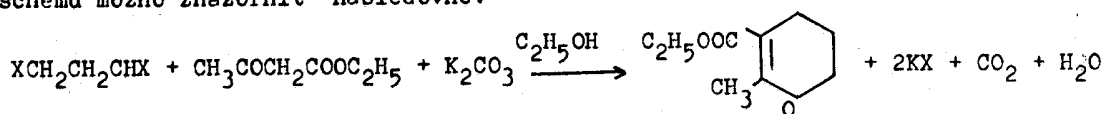
Predmetom vynálezu je príprava 2-metyl-3-karboxy-5,6-dihydropyránu vzorca I



(I)

Predmetná zlúčenina vzorca I sa dosiaľ pripravovala podľa US patentu č. 3 422 107 reakciou 1,3-dibrompropánu s acetocyanom etylnatým, za prítomnosti uhličitanu draselného za refluxu v etanole.

Spôsobom podľa vynálezu sa predmetná zlúčenina vzorca I pripravuje reakciou 1,3-dihalogénpropánu, kde halogén je chlór alebo bróm, s acetocyanom etylnatým za prítomnosti uhličitanu alkalického kovu za kontinuálneho odstraňovania vody z reakčnej zmesi. Reakčnú schému možno znázorniť nasledovne:



kde X = Cl alebo Br.

Jedná sa o sled niekoľkých vratných a nevratných reakcií, rýchlosť celkovej reakcie je určená rýchlosťou najpomalšej z nich. K zvýšeniu výťažku nedochádza púhym posunutím reakčnej rovnováhy v zmysle Guldberg-Waageovho zákona, odstránením jednej z reakčných zložiek - vody - ale zrejme urýchlením niektorej z pomalých reakcií reakčného sledu, pravdepodobne vzniku a reagovania C-kyseliny.

Voda sa z reakčnej zmesi odstraňuje buď vo forme ternárneho azeotropu etanolu s vhodným rozpúšťadlom, ktorý sa po ochladení rozdelí na dve vrstvy, alebo sa zachytáva činidlami, ktoré ju bázu napr. bezvodými bezvodými anorganickými solami, aktivovaným silikagélom atď.

Oproti spomínanému postupu podľa US patentu č. 3 422 107 sa zvyšuje výťažok reakcie zo 73 % na 80 až 88 % a produkt vzorca I sa po reakcii získava v dostatočnej čistote (98 %) a nie je znečistený vstupným 1,3-dihalogénpropánom. Pyrán vzorca I je medziproduktom pre prípravu vazodilatácie 1-(5-oxohexyl)-teobromínu.

V ďalšom je predmet vynálezu objasnený na štyroch príkladoch bez toho, aby sa na tieto výlučne obmedzoval.

Príklad 1

Do 3 l banky opatrenej miešadlom prikvapkávacím lievikom a 20 etážovou klobúčikovou kolónou, zakončenou azeotropickým nástavcom na oddelovanie ťažšej fázy, sa umiestni 400 ml etanolu, 150 ml benzénu, 143 g acetocyanu etylnatého a 276,5 g bezv. uhličitanu draselného. Zmes sa mieša a vyhreje na teplotu varu a v priebehu 1 hodiny sa prikvapká 202 g 1,3-dibrompropánu. Zmes sa refluxuje a oddeluje sa ťažšia fáza obsahujúca vodu. Po 2 až 4 hodinách po pridaní sa pridá po 69 g (celkovo 138 g) bezvodého uhličitanu draselného a zmes sa po poslednom pridaní uhličitanu refluxuje ešte 3 hodiny. Filtrát sa zahustí a zvyšok sa vytrepe 200 ml vody a 3 x 200 ml toluénu. Toluénová vrstva sa zahustí a zvyšok predestiluje vákuovo. Získa sa 148 g pyránu vzorca I (85%-ný výťažok) t.v. 89 °C/ (666 Pa, s čistotou 98 %) (stanovené plynovou chromatografiou).

Príklad 2

Pyrán sa získa rovnakým postupom ako v príklade 1, len namiesto 1,3-dibrompropánu sa

208 559

použije 157,6 g 1-brom-3-chlórpropánu. Získa sa 140 g pyranu vzorca I (80%-ný výťažok) s čistotou 98 % (stanovená plynovou chromatografiou).

Príklad 3

Pyrán sa získa rovnakým postupom ako v príklade 1, len namiesto benzénu sa použije toluén.

Získa sa 150 g pyrání vzorca I (86%-ný výťažok) s čistotou 98 %.

Príklad 4

Pyrán sa získa rovnakým postupom ako v príklade 1 s tým rozdielom, že sa nepoužije benzén, voda sa z oddestilovaného etanolu zachycuje na aktivovanom silikagéli.

Získa sa 155 g pyrání (88%-ný výťažok) s 98%-nou čistotou.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Spôsob prípravy 2-metyl-3-karboxy-5,6-dihydropyránu vzorca I



reakciou 1,3-dihalogénpropánu, kde halogén je chlór alebo broóm, s acetocyanom etylatým za prítomnosti uhličitanu alkalického kovu v etanole alebo v zmesi etanolu s vhodným rozpúšťadlom, ktorá s vodou tvorí azeotropickú ternárnu zmes po ochladení sa rozdeľujúcu na dve vrstvy, napríklad s benzénom alebo toluénom, vyznačený tým, že sa reakcia prevádza za kontinuálneho odstraňovania vody z reakčnej zmesi.

OPRAVA

popisu vynálezu k autorskému osvědčení č.208 559

Int.Cl.³ C 07 D 309/22

V popisu vynálezu k autorskému osvědčení č.208 559 je chybné
jméno u prvního autora a chybný rok PV

Správně: PV 3213-79

JENDRICHOVSKÝ JÁN ing.,

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY