

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

268 355

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 307/16

(21) PV 208-88.0
(22) Přihlášeno 12 01 88

(40) Zveřejněno 14 08 89
(45) Vydáno 31 08 90

(75)
Autor vynálezu

VALENTA VLADIMÍR ing. CSc.,
ZELENKA ANTONÍN RNDr.,
SMRŽ RUDOLF ing. CSc.,
POLÍVKA ZDENĚK ing. CSc.,
JANČIK FEDIK RNDr. CSc., PRAHA

(54)

Způsob přípravy 2-diethylaminoethylesteru 2-/tetrahydro-2-furfuryl/-3-/1-naftyl/-propanové kyseliny

(57) Řešení se týká způsobu přípravy 2-diethylaminoethylesteru 2-/tetrahydro-2-furfuryl/-3-/1-naftyl/propanové kyseliny z 2-diethylaminoethylchloridu a/nebo jeho soli reakcí s kyselinou 2-/tetrahydro-2-furfuryl/-3-/1-naftyl/propanovou za podmínek katalytického fázového přenosu. Rezultující bázičkový ester je posledním a základním meziproduktem pro přípravu jeho hydrogenoxalátu, který se používá pod generickým názvem naftidrofuryl jako léčivo s periferními a cerebrálními vazodilatačními účinky a účinky nootropními.

Vynález se týká přípravy 2-diethylaminoethylesteru 2-(tetrahydro-2-furfuryl)-3-(1-naftyl)propanové kyseliny /dále látka I/.

Látka I a její soli, zejména hydrogenoxalát, je známým chemoterapeutikem generického názvu naftidrofuryl. Působí periferně a cerebrálně vazodilatačně. Zároveň vykazuje nootropní účinky /J.Hronek a sp., Čs. psychiatrie 73, 239, 1977, Š.Litomerický a sp., Farm. obzor 51, 309, 1982/. Naftidrofuryl se vyrábí pod řadou komerčních názvů, jako např. Dusodril /Byk-Gulden, Konstanz/, Praxilene /Oberel, Lyon/ a dalších /viz M. Nagwer, Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, Cat. No 5323, Akademie Verlag Berlin 1978/.

Bázičkový ester /látka I/ se připravuje řadou metod. Jednou z nich je azeotropická esterifikace kyseliny 2-(tetrahydro-2-furfuryl)-3-(1-naftyl)propanové kyseliny /dále látka II/ 2-diethylaminoethanolem v xylenu. Tato reakce však ani za katalýzy p-toluen-sulfonovou kyselinou neposkytuje vyšší výtěžek než 38% látky I. E. Szarvasi a sp., Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, 1838; LIPHA, Fr. 1,363 948/1964/. A.L.Mndžojan a V.E.Badaljan (Arm. chim. žurnal 22,677,1969) se zmiňují o přípravě látky I reakcí chloridu látky II s 2-diethylaminoethanolem. C. Blasoli a A. Heymes (Fr. 2,444 033 /1980/) desetihodinovým varem bis(2-diethylaminoethyl)esteru 1-(tetrahydro-2-furyl)-3-(1-naftyl)propan-2,2-dikarboxylové kyseliny v dimethylformamidu získávají surový produkt látky I, z něž po komplikovaném čištění získávají 30% látky I. Podle jiného patentu (C.Blasoli, A. Heymes, Fr. 244 034 /1980/) se z 2-diethylaminoethylesteru 3-(tetrahydro-2-furyl)propanové kyseliny (látka III) působením butyllithia při -30°C získá lithná sůl látky III, která v roztoku hexamethylfosfortriamidu působením 1-naftylmethylchloridu při -30°C poskytuje látku I. E. Szarvasi a spol. (Bull. Soc. Chim. Fr., 1966, 1838) uvádějí možnost syntézy látky I reakcí 2-halogenethylesteru látky II působením diethylaminu. Esterifikaci látky II na látku I uskutečnili E. Szarvasi a spol. (Fr. 1,363 948 /1964/) osmihodinovým varem látky II s 2-diethylaminoethylchloridem v 2-propanolu za přítomnosti uhlíčitánu sodného. Tutéž reakci provedli E. Szarvasi a spol. (Belg. 613,547 /1962/) osmihodinovým varem látky II s hydrochloridem 2-diethylaminoethylchloridu v 2-propanolu za přítomnosti uhlíčitánu draselného. V obou případech dosahovali výtěžku 70%. Takto získanou látku I čistili destilací ve vakuu při 190°C a 67 Pa. Látka I je citlivá na zářev kolem 200°C , kdy tmavne a nad 220°C se rozkládá. Azeotropickou reesterifikací destilovaného methylesteru látky II (t.v. $176-180^{\circ}\text{C}/67\text{Pa}$) 2-diethylaminoethanolem v toluenu (V.Valenta a spol., Coll.Czech.Chem.Comm., 52,2534/1987/) se získá po 20 h varu a izolaci z reakční směsi látka I o obsahu 97% ve výtěžku 92%. Z tohoto produktu se bez další purifikace dá připravit vyhovující hydrogenoxalát látky I t.t. 109 - 111 $^{\circ}\text{C}$.

Přípravy látky I podle dosud známých metod nejsou příliš výhodné pro technickou aplikaci: buď se dosahuje nízkých výtěžků nebo se provádějí za technicky náročných podmínek destilací ve vakuu nebo za nízkých teplot nebo k dosažení dobrých výtěžků je třeba dlouhé reakční doby.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob přípravy 2-diethylaminoethylesteru 2-(tetrahydro-2-furfuryl)-3-(1-naftyl)propanové kyseliny reakcí 2-diethylaminoethylchloridu s 2-(tetrahydro 2-furfuryl)-3-(1-naftyl)propanovou kyselinou podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se reakce provádí za podmínek fázového katalytického přenosu.

Způsob podle vynálezu se výhodně provádí za působení kvarterních amoniových bází a/nebo solí, např. benzyltriethylamoniumchloridu, Crown etherů, např. 1,4,7,10-tetraoxacyklododekanu, nebo alkylfenylpolyethylenglykolů, a to v systému kapalina-kapalina nebo kapalina - pevná látka.

Způsob podle vynálezu se provádí tak, že syntézu 2-diethylaminoethylesteru 2-(tetrahydro-2-furfuryl)-3-(1-naftyl)propanové kyseliny lze uskutečnit během dvou až čtyř hodin reakce ve výtěžku nejméně 90% za podmínek fázového katalytického přenosu reakcí látky II s 2-diethylaminoethylchloridem nebo jeho solí za působení alkalického činidla,

s výhodou uhličitanu draselného, za katalytického účinku katalyzátorů fázového přenosu, s výhodou benzyltriethylamoniumchloridu, v množství 0,5 - 10% molových, s výhodou 6% molových, za intenzivního míchání při 30 až 140°C, s výhodou při 90 až 105°C, v systému kapalina - kapalina, s výhodou toluen - voda, nebo v systému kapalina - pevná látka, s výhodou toluen - alkalický uhličitán. Jako katalyzátory fázového přenosu se osvědčily např. trikaprylmethylamoniumchlorid, tetrabutylamoniumhydrogensulfát, benzyltriethylamoniumchlorid, dimethyl(27-dimethylamino-2,5,8,11,14,17,20,23,26-nona-hydroxyhepta-eikonyl) (2-hydroxy-3-chlorpropyl)amoniumchlorid, 1,4,7,10-tetraoxacyklododekan, 1,4,7,10,13,16-hexaoxacykloheptadekan, 29-(4-nonylfenoxy)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-nona-oxanona-eikosanol a další. V případě provedení reakce v systému kapalina - kapalina, s výhodou toluen - voda, dochází vlivem postupné kvarternizace 2-diethylaminoethylchloridu k vytváření kvarterní amoniové soli, které už sama katalyzuje reakci. Bez přídavku jiného katalyzátoru je však průběh takto provedené reakce pomalejší. Konverze na 90% se dosáhne až za 8 h. Kinetika reakce byla sledována stanovováním přírůstku ionogenního chloru ve vodněalkalické vrstvě. Po ukončení reakce byl produkt, tj. látka I, izolován a jeho obsah byl stanoven titračními metodami. Identita látky byla potvrzena pomocí tenkovrstvé a vysokotlaké chromatografie a na základě IR, UV a NMR spekter.

Jako rozpouštědla organické fáze mohou sloužit substituované a/nebo nesubstituované alifatické a/nebo aromatické sloučeniny, např. oktan, dekan, cyklohexan, benzen, toluen, xylén, chlorbenzen apod.

V následujících příkladech provedení je uvedeno několik možností postupu syntézy bázičského esteru I, aniž by tím ovšem byly vyčerpány všechny možnosti aplikace vynálezu.

Příklad 1

Do roztoku 15,07 g (53 mmol) kyseliny II v 50 ml toluenu se za ostrého míchání při 35°C vnese 12,55 g (70 mmol) hydrochloridu 2-diethylaminoethylchloridu a 1,00 g (3,5 mmol) benzyltriethylamoniumchloridu a míchá 10 min. Do této suspenze se přilije roztok 55,00 g bezvodého uhličitanu draselného v 50 ml vody. Teplota v reakční směsi se rychlým zahřátím zvýší k varu pod zpětným chladičem (90 - 94°C). Po 3,5 h ostrého míchání ze varu reakční směsi se dosáhne konverze 98 % (podle měření přírůstku ionogenního chloru ve vodněalkalické fázi). Po ochlazení na teplotu místnosti se oddělí organická vrstva, promyje 3 x 25 ml vody, 3 x 25 ml 10 % vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a znovu 3 x 25 ml destilované vody do neutrálního pH. Při 40°C se organická vrstva míchá 10 min. s 0,5 g aktivního uhlí (Norrit, Ostakol) a přefiltruje přes vrstvu 10 g oxidu hlinitého /Brockmann II-III/. Filtrační vrstva se promyje ještě 10 ml toluenu. Spojené toluenové filtráty se odpaří za sníženého tlaku /3,3 kPa/ z vodní lázně při teplotě do 80°C. Hmotnost světlého olejovitého odparku činí 20,32 g o obsahu 93 %, tj. 18,89 g /49,25 mmol/ čistého bázičského esteru I. Výtěžek činí 93 % t.

Běžným způsobem se reakcí tohoto bázičského esteru I se 7,53 g /60 mmol/ dihydrátu kyseliny oxalové v 70 ml bezvodého acetonu získá 18,7 g /39,5 mmol/, tj. 80,1 % t. hydrogenoxalátu bázičského esteru I, t.t. 106 - 107°C, o obsahu 100,2% acidimetricky a 100,22% alkalimetricky.

Příklad 2

Do roztoku 13,7 g /48,2 mmol/ kyseliny II v 50 ml xylenu se za ostrého míchání při 50°C vnese 12,55 g /70 mmol/ hydrochloridu 2-diethylaminoethylchloridu a 1,4 g /2,5 mmol/ Aliquatu 336-Fluka. Po 15 min. míchání se přilije roztok 55 g bezvodého uhličitanu draselného v 50 ml vody. Teplota reakční směsi se rychlým zahřevem zvýší k varu pod zpětným chladičem (90 - 92°C) a tak se udržuje po dobu 4 h. Zpracováním reakční směsi podle příkladu 1 se získá světlý olejovitý odparek hmotností 18,44 g o obsahu 90 %, tj. 16,6g čistého esteru I. Výtěžek činí 90 % t.

Příklad 3

Do roztoku 21,8 g (76,7 mmol) kyseliny II v 90 ml bezvodého xylenu se za míchání při

25°C postupně vnese 11,7 g (84 mmol) bezvodého jemně rozetřeného uhličitanu draselného, 7,9 g (46 mmol) hydrochloridu 2-diethylaminoethylchloridu a 0,9 g (2,65 mmol) tetrabutylamoniumhydrogensulfátu. Takto vzniklá suspenze se za intenzivního míchání rychle vyhřeje na 100 - 105°C a při této teplotě se udržuje 1 h. Potom se do reakční směsi vnese opět 11,7 g uhličitanu draselného, 7,9 g hydrochloridu 2-diethylaminoethylchloridu a 0,9 g tetrabutylamoniumhydrogensulfátu. Reakční směs se intenzivně míchá při 100 - 105°C ještě 2 h. Po ochlazení na 25°C se odsaje pevná látka a promyje 50 ml a 2 x 20 ml xylenu. Spojené xylénové filtráty se promyjí 50 ml vody a produkt se extrahuje do 50 ml a ještě 2 x do 20 ml 5 N kyseliny chlorovodíkové. Spojené vodněkyselé extrakty se po převrácení 50 ml xylenu za míchání a chlazení do 25°C zalkalizují pevným hydroxidem draselným. Po oddělení vodněalkalické vrstvy se tato extrahuje ještě 2 krát 50 ml xylenu. Spojené organické vrstvy se promyjí 3 x 30 ml destilované vody a zahustí v rotační vakuové odparce při 2,5 až 3,3 kPa na vodní lázni do teploty 80-90°C. Hmotnost žlutého olejovitého odparku je 30,6 g o obsahu 87,6 %. Výtěžek čistého bázeického esteru I činí 26,8 g, tj. 91,1 % t. (69,9 mmol).

Příklad 4

Do roztoku 21,8 g (76,7 mmol) kyseliny II ve 100 ml bezvodého toluenu se za míchání při 20 až 25°C postupně vnese 11,70 g (84 mmol) bezvodého jemně rozetřeného uhličitanu draselného, 13,25 g (77 mmol) hydrochloridu 2-diethylaminoethylchloridu a 1,4 g (5 mmol) benzyltriethylamoniumchloridu. Vzniklá suspenze se rychle za intenzivního míchání zahřeje na teplotu 100-105°C a pod zpětným chladičem se takto udržuje 2 h. Po této době se do reakční směsi vnese ještě 10 g (72 mmol) bezvodého uhličitanu draselného a 3,44 g (20 mmol) hydrochloridu 2-diethylaminoethylchloridu. Reakční směs se intenzivně míchá za varu pod zpětným chladičem ještě 1,5 h, ochladí se na teplotu místnosti, pevná látka se odsaje a promyje 50 ml a 2 x 25 ml toluenu. Spojené toluénové filtráty se zpracují buď způsobem popsaným v příkladu 1 nebo v příkladu 3. Po zahuštění získané organické vrstvy v rotační vakuové odparce (3,3 kPa, při teplotě lázně do 80°C) zůstane žlutý olejovitý odparek o hmotnosti 29,1 g a obsahu 93,4 %, tj. 27,2 g (70,92 mmol) čistého bázeického esteru I. Výtěžek reakce je 92,46 % t.

Příklad 5

Provedení tohoto příkladu je stejné jako u předchozího příkladu 4 s tím rozdílem, že jako katalyzátoru fázového přenosu bylo použito 1,32 g (5 mmol) 18-Crown-6. Zpracování reakční směsi bylo provedeno podle příkladu 3. Po odpaření rozpouštědel v rotační vakuové odparce (3,3 kPa, do teploty vodní lázně 80°C) zůstane žlutý olejovitý odparek o hmotnosti 28,8 g a obsahu 92,8 %, tj. 26,72 g (69,69 mmol) čistého bázeického esteru I. Výtěžek reakce je 90,86 % t.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 2-diethylaminoethylesteru 2-(tetrahydro-2-furfuryl)-3-(1-naftyl)propanové kyseliny reakcí 2-diethylaminoethylchloridu s kyselinou 2-(tetrahydro-2-furfuryl)-3-(1-naftyl)propanovou, vyznačující se tím, že se reakce provádí za podmínek fázového katalytického přenosu.
2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako katalyzátorů fázového přenosu použije kvarterních amoniových bází a/nebo jejich solí, například benzyltriethylamoniumchloridu.
3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako katalyzátorů fázového přenosu použije Crown etherů, například 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyklooktadekanu.
4. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako katalyzátorů fázového přenosu použije alkylfenylpolyethylenglykolů, například 29-(4-nonylfenoxy)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-nonaoxanonaeikosanolu.
5. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že reakce probíhá v systému kapalina - kapalina.
6. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že reakce probíhá v systému kapalina - pevná látka.