

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

48662

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 20.IV.1963 (P 101 354)

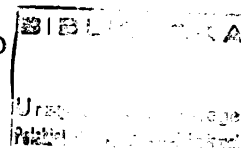
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20.XI.1964

Kl. 12 p, 1/01

MKP C 07 d 31/34

UKD



Współtwórcy wynalazku: Witold Hahn, Romuald Bartnik, Marian Borówka, Piotr Liberski, Roman Szymański

Właściciel patentu: Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „Isopharm”,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania cytrynianu estru dwuetyloaminoetylowego kwasu nikotynowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania cytrynianu estru dwuetyloaminoetylowego kwasu nikotynowego stosowanego w lecznictwie jako środek pobudzający oddychanie komórkowe, rozszerzający naczynia krwionośne, przyspieszający krążenie i regulujący działanie serca.

Zasadniczym problemem w syntezie tego związku jest dogodny technologicznie sposób wytwarzania estru β -dwuetyloaminoetylowego kwasu nikotynowego, z którego sporządza się cytrynian według ogólnie znanych metod postępowania.

Wolny ester β -dwuetyloaminoetylowy kwasu nikotynowego oraz jego chlorowodorek są opisane w J. Pharm. and Pharmacol. 6, 55—9 (1954); C. A., 49, 1708; J. Am. Chem. Soc. 64, 1722; oraz J. Am. Chem. Soc. 66, 745. W publikacjach tych podane są dwie metody wytwarzania estru β -dwuetyloaminoetylowego kwasu nikotynowego lub jego chlorowodoru. Pierwsza z nich polega na reakcji chloru nikotyny (otrzymywanego z kwasu nikotynowego i chloru tionylu) z dwuetyloaminoetanolem. W wyniku reakcji otrzymuje się chlorowodorek estru. Druga metoda polega na otrzymywaniu chlorowodoru estru β -dwuetyloaminoetylowego kwasu nikotynowego w wyniku reakcji kwasu nikotynowego i β -chlorotrójetyloaminy. Otrzymany tymi metodami chlorowodorek trzeba następnie przeprowadzić w wolny ester działaniem węgla potasowego w wodnym roztworze i wydzielać przez ekstrakcję eterem. Wydajność surowego estru uzyski-

2

wana tymi metodami nie przekracza zwykle 60% wydajności teoretycznej. Z tego też względu, jak również z powodu, że metody te składają się z kilku procesów jednostkowych następują one trudno-
5 ności.

Wynalazek usuwa wspomniane niedogodności i umożliwia otrzymywanie wolnego estru wprost w jednej operacji.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że prowadząc proces estyfikacji kwasu nikotynowego β -chlorotrójetyloaminą w stosunkowo łagodnych warunkach i w obecności środków wiążących chlorowódor otrzymuje się z dużą wydajnością wolny ester.

Według wynalazku, poddaje się reakcji kwas nikotynowy z β -chlorotrójetyloaminą w obecności 15 środków wiążących chlorowódor zwłaszcza węgla potasowego lub sodowego w środowisku niskowrzących bezwodnych rozpuszczalników, w których środek wiążący chlorowódor jest nierozpuszczalny, przy czym otrzymany surowy wolny ester po wydzieleniu ze środowiska poreakcyjnego traktuje 20 równoważnikową ilością kwasu cytrynowego, korzystnie rozpuszczonego w tym samym rozpuszczalniku, w którym prowadzono proces syntezy estru.

Proces syntezy prowadzi się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, korzystnie poniżej temperatury 70°C. W wyższych temperaturach obserwuje się obniżenie czystości końcowego produktu, co można tłumaczyć tym, że prawdopodobnie środ-
30

ki wiążące chlorowódor odszczepiają chlorowódor z β -chlorotrójetyloaminy z wytworzeniem nienasyconego N-dwuetyloaminoetyleny. Jako rozpuszczalniki stosuje się eter, aceton, benzynę itd. Traktowanie estru roztworem kwasu cytrynowego również prowadzi się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Mieszaninę poreakcyjną pozostawia się do ostygnięcia i skryształizowania oleistego produktu, po czym przez dekantację oddziela się od niego rozpuszczalnik. Rozpuszczalnik ten po przedestylowaniu stosuje się ponownie do syntezy estru. Surowy produkt oczyszcza się przez krystalizację np. w wodnych roztworach niższych alkoholi alifatycznych, odbarwiając roztwór przez ogrzewanie z węglem aktywowanym.

W niżej podanych przykładach wyjaśniono bliżej istotę sposobu według wynalazku bez ograniczania go.

Przykład I. 123,1 g (1 mol) kwasu nikotynowego, 135,7 g (1 mol) β -chlorotrójetyloaminy, 200 g bezwodnego węgla potasu oraz 1000 ml bezwodnego acetonu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 10 godzin, a następnie mieszaninę reakcyjną sączy się i do przesącza dodaje nasyconego acetonowego roztworu 210,2 g (1 mol) jednowodnego kwasu cytrynowego. Wypada olej, który krzepnie po dwugodzinnym ogrzewaniu do wrzenia, a następnie ochłodzeniu mieszaniny.

Wydajność surowego produktu: około 390 g (95% wydajności teoretycznej).

Po zlanu acetonu znad zakrzepniętego oleju surowy produkt krystalizuje się z mieszaniny etanol—woda (4:1) z dodatkiem węgla aktywowanego.

Temperatura topnienia czystego produktu: 111—113°.

Przykład II. 123,1 g (1 mol) kwasu nikotynowego, 135,7 g (1 mol) β -chlorotrójetyloaminy,

200 g bezwodnego K_2CO_3 oraz 1000 ml bezwodnego acetonu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 10 godzin, a następnie mieszaninę reakcyjną sączy się. Z przesącza oddestylowuje się aceton (który następnie może być użyty powtórnie) i pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcję wrzącą w temperaturze 166—168°C przy ciśnieniu 15 mm Hg. Otrzymany ester rozpuszcza się w 600 ml acetonu i dodaje równoważną ilość acetonowego roztworu czystego jednowodnego kwasu cytrynowego. Wypada biały olej, który niemal natychmiast krzepnie. Temperatura topnienia produktu: 112—114°C.

Wydajność: 340 g czystego produktu (82% wydajności teoretycznej).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania cytrynianu estru dwuetyloaminoetylowego kwasu nikotynowego na drodze estryfikacji kwasu nikotynowego za pomocą β -chlorotrójetyloaminy i przez przeprowadzanie otrzymanego estru w cytrynian, znamienny tym, że proces estryfikacji kwasu nikotynowego prowadzi się w środowisku niskowrzących rozpuszczalników w obecności środków wiążących chlorowódor, zwłaszcza węgla potasowego lub sodowego nierozpuszczalnych w tym środowisku, przy czym otrzymany surowy wolny ester wydziela się ze środowiska reakcji i następnie traktuje równoważnikową ilością kwasu cytrynowego, korzystnie rozpuszczonego w tym samym rozpuszczalniku, w którym prowadzono proces estryfikacji, a w końcu oczyszcza produkt przez krystalizację w znany sposób.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że proces estryfikacji prowadzi się korzystnie w temperaturze poniżej 70°C.