



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

258294

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 307/12

(22) Přihlášeno 26 02 87

(21) PV 1300-87.A

(40) Zveřejněno 17 12 87

(45) Vydáno 14 04 89

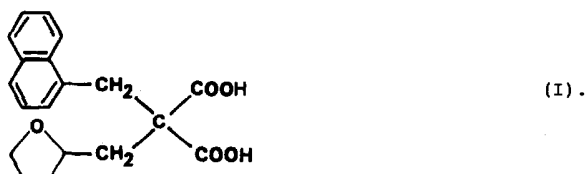
(75)
Autor vynálezu

VALENTA VLADIMÍR ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
VLKOVÁ MARIE, PRAHA

(54) **Způsob přípravy čisté kyseliny**
1-(tetrahydro-2-furyl)-3-(1-naftyl)propan-2,2-dikarboxylové

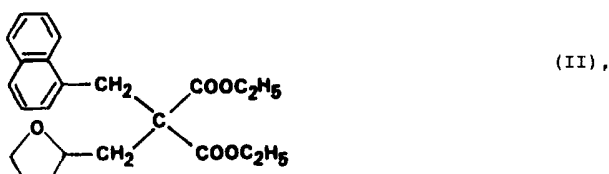
Řešení spadá do oboru syntézy léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy čisté kyseliny 1-(tetrahydro-2-furyl)-3-(1-naftyl)-propan-2,2-dikarboxylové (I), která je meziproduktem výroby léčiv, zvláště látek s cerebrálně vasodilatační aktivitou. Způsob přípravy látky podle tohoto řešení spočívá v hydrolýze dietylesteru kyseliny 1-(tetrahydro-2-furyl)-3-(1-naftyl)propan-2,2-dikarboxylové vodně alkoholickým hydroxidem draselným, v následujícím odstranění etanolu oddestilováním, ve vyloučení krystalické dvojdraselné soli kyseliny I přidavkem roztoku chloridu draselného, v izolaci této soli a jejím přečištění rekrystalizací, v následujícím rozkladu této soli kyseliny chlorovodíkovou, v izolaci uvolněné kyseliny I extrakcí dichlormetanem a v krystalizaci z tohoto rozpouštědla. Použití čisté kyseliny I jako meziproduktu umožňuje vypuštění náročných destilací jak výchozího esteru, tak i dalších látek, z kyseliny I připravených.

Vynález se týká způsobu přípravy čisté kyseliny 1-(tetrahydro-2-furyl)-3-(1-naftyl)propan-2,2-dikarboxylové vzorce I



Látka vzorce I je meziproduktem výroby léčiv, zvláště látek s vasodilatační, spasmolytickou a lokálně anestetickou účinností. Představitelem této skupiny léčiv je preparát naftydrofuryl, tj. 2-diethylaminoethyl ester kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové, užívaný ve formě hydrogenoxalátu jako cerebrální vasodilatans v gerontologii, zvláště gerontopsychiatrii.

Látka vzorce I je přístupná hydrolyzou diethyl esteru kyseliny 1-(tetrahydro-2-furyl)-3-(1-naftyl)propan-2,2-dikarboxylové vzorce II



následujícím okyselením vzniklého roztoku draselné soli a extrakcí kyseliny organickými rozpouštědly (Mndžojan A. L. et al., Armjan. Chim. Žurnal 22, 677, 1969). Takto získaný olejovitý produkt byl citovanými autory přímo použit pro další práci. Jako chemické individuum s příslušnou charakterizací je kyselina vzorce I neznámá.

Nyní bylo zjištěno, že jak z hlediska požadavku na čistotu výchozí látky vzorce II, tak i z hlediska dalšího zpracování kyseliny vzorce I na léčiva uvedeného typu, je výhodné připravit kyselinu vzorce I v čistém stavu. Má to tu výhodu, že k tomu účelu není třeba používat výchozí ester vzorce II destilovaný a není nutno ani destilovat další látky z kyseliny vzorce I připravené. Jde o výhodu velmi důležitou, protože všechny látky s touto poměrně velkou molekulou kladou na destilaci vysoké nároky: vysoká teplota a vysoké vakuum. Provedení těchto destilací naráží proto na vážné technické potíže.

Způsobem podle vynálezu se dosahuje uvedených výhod tím, že surový a nedeštělý ester vzorce II, čistoty nejméně 94 %, se rozpustí v etanolu a za varu se během 2,5 h hydrolyzuje koncentrovaným vodným roztokem hydroxidu draselného. Po odpaření etanolu se k roztoku draselné soli kyseliny vzorce I přidá při 60 °C roztok chloridu draselného, vzniklý roztok se při 50 až 60 °C promyje toluenem a potom se za chlazení vyvolá krystalizace dvojdraselné soli kyseliny vzorce I. Tato sůl se po vysušení překrystalizuje z 80% vodného etanolu tak, že se získá ve zcela homogenním stavu.

Z 50% vodného roztoku této soli s uvolní kyselina vzorce I kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se dichlormetanem. Z dichlormetanového roztoku vykřystalizuje kyselina I po ochlazení. Je dostatečně čistá pro další zpracování. Ve zcela čistém stavu se získá rekrystalizací ze směsi acetonu a hexanu a taje při 142 až 143 °C. Takto získaná kyselina poskytuje termickou dekarboxylací kyselinu 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionovou, kterou není nutné čistit destilací; odpadá též destilace esterů jmenované kyseliny.

Dále uvedený příklad je pouhou ilustrací možností vynálezu a není jeho účelem všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat. Výchozí ester vzorce II se získá podle literatury (Szarvasi E., Neuvy L.: Bull. Soc. Chim. Fr. 1962, 1343; Belg. pat. 613 547;

Mndžojan A. L. a Baladžan C. E., lit. citována) reakcí dietylésteru kyseliny tetrahydrofurfurylmalonové (Barger G. et al., J. Chem. Soc. 1937, 718; Hinz A. et al., Ber. Dtsch. Chem. Ges. 76, 676, 1943) s 1-(chlormetyl)naftalenem v etanolu za přítomnosti etoxidu sodného.

Použije se nedestilovaný produkt, čistoty nejméně 94% (podle plynové chromatografie), který se uvedeným způsobem získá ve výtěžku 98 %.

P ř í k l a d

Surový ester vzorce II (332 g) se za míchání při 60 až 70 °C rozpustí v 660 ml etanolu, zvolna se přidá roztok 483 g 85% hydroxidu draselného ve 483 ml vody a reakční směs se vaří pod zpětným chladičem za míchání 2,5 h. Potom se za atmosférického tlaku oddestiluje 660 ml rozpouštědla a ke zbytku se při 60 °C přidá 500 ml 15% vodného roztoku chloridu draselného (celkem 120 g chloridu draselného). Získaný roztok se při 50 až 60 °C promyje třikrát 150 ml toluenu a potom se za občasného promíchání ponechá během 4 h chladnout na teplotu místnosti.

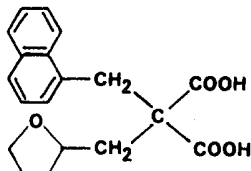
Přítom probíhá krystalizace dvojdraselné soli kyseliny vzorce I, která se dokončí stáním při 5 °C přes noc. Po krátkém vychlazení směsi na -4 °C se krystalická draselná sůl odsaje a promyje se dvakrát 100 ml 20% vodného roztoku chloridu draselného (vychlazený na 0 °C). Draselná sůl se vysuší při 60 °C do konstantní hmotnosti. Tato surová draselná sůl se získá ve výtěžku 244 g (70 %). Pro přečištění se celé množství za varu rozpustí v 560 ml 80% vodného etanolu, malé množství nerozpuštěné látky se odstraní filtrací a filtrát se za občasného zamíchání ponechá chladnout zprvu na teplotu místnosti a potom se chladí 16 h na 5 °C.

Čistá dvojdraselná sůl kyseliny vzorce I se ostře odsaje, promyje se dvakrát 100 ml etanolu (vychlazeného na 0 až 5 °C) a vysuší se při 40 až 60 °C. Výtěžek činí 173 g (44 % na výchozí ester vzorce II). Při zahřívání se látka rozkládá při teplotách nad 230 °C, když při 80 °C ztrácí krystalovou vodu. Podle analýzy jde o zcela homogenní trihydrát dvojdraselné soli kyseliny vzorce I.

Za míchání se 80,8 g této soli rozpustí ve 150 ml vody. Získaný roztok se za vnějšího chlazení (teplota maximálně 25 °C) a za míchání okyslí pomalým přidáním 45 ml kyseliny chlorovodíkové (konečné pH je 1). Při 25 až 30 °C se uvolněná kyselina vzorce I extrahuje dvakrát 150 ml dichlormetanu. Extrakt se promyje vodou a ponechá 16 h při 0 až 5 °C, přičemž vykristaluje žádaná kyselina vzorce I. Odsátím a vysušením se získá 60,4 g (92 %) produktu tajícího při 135 až 140 °C. Produkt této čistoty je použitelný pro další práci. Jediná rekrystalizace ze směsi acetonu a hexanu poskytne zcela čistou látku tající při 142 až 143 °C. Krystalizací z 50% vodného metanolu se získá odlišná krystalová modifikace tající při 81 až 84 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Ā L E Z U

Způsob přípravy čisté kyseliny 1-(tetrahydro-2-furyl)-3-(1-naftyl)propan-2,2-dikarboxylové vzorce I



(I)

alkalickou hydrolýzou dietylésteru kyseliny 1-(tetrahydro-2-furyl)-3-(1-naftyl)propan-2,2-dikarboxylové vyznačující se tím, že tento surový a nedestilovaný ester čistoty nejméně 94 % se rozpustí v etanolu a za varu se během 2,5 h hydrolyzuje koncentrovaným vodným roztokem hydroxidu draselného, po odpaření etanolu se k roztoku dvojdraselné soli kyseliny vzorce I přidá při 60 °C roztok chloridu draselného, vzniklý roztok se při 50 až 60 °C promyje toluenem

a potom se chlazením přivede draselná sůl kyseliny vzorce I ke krystalisaci, tato sůl se po vysušení překrystaluje z 80% vodného etanolu, získaná zcela homogenní draselná sůl se ve formě 50% vodného roztoku rozloží kyselinou chlorovodíkovou, uvolněná kyselina vzorce I se izoluje extrakcí dichlormetanem a po ochlazení se z extraktu vyloučí krystalisací vysoce čistá kyselina vzorce I, která je vhodná pro další použití.