



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 200 439

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 19 10 78
(21) PV 6800 - 78

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³ C 07 C 93/20

(40) Zveřejněno 31 12 79
(45) Vydáno 30 11 82

(75)
Autor vynálezu ŠAULIOVÁ JANA ing.CSc., HESOUN DUŠAN ing.a VONDŘÁČEK BOHUMÍR ing..ÚSTÍ NAD LABEM

(54) Způsob přípravy β -(β' -diethylaminoethoxy) - ethylesteru kyseliny α -fenylmásečné

1

Vynález se týká způsobu přípravy β -(β' - diethylaminoethoxy) - ethylesteru kyseliny α -fenylmásečné, který ve formě citrátu je vyráběným a klinicky užívaným účinným antitusikem. Tento bázecký ester byl připraven esterifikací kyseliny α -fenylmásečné β -(β' -diethylaminoethoxy) ethanolen v inertním rozpouštědle, jednak reakcí chloridu kyseliny α -fenylmásečné s β -(β' - diethylaminoethoxy)ethanolem v inertním rozpouštědle nebo reakcí ethylesteru kyseliny α -fenylmásečné s β -(β' -diethylaminoethoxy)ethanolem za přítomnosti alkoholátu sodného (emrický patent č.3 349 114, NSR patent č. 1 151 515) .

Ester lze snadno převést známým způsobem na citrát působením kyseliny citronové v acetonu, čímž se získá substance pro přípravu aplikačních forem.

Oředmětem vynálezu je výhodný způsob přípravy β -(β' - diethylaminoethoxy)ethylesteru kyseliny α -fenylmásečné, reakcí derivátů kyseliny α -fenylmásečné s β -(β' - diethylaminoethoxy) ethanolen, jenž je o jeden stupeň kratší než dosud známé způsoby.

Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se jako derivátu kyseliny α -fenylmásečné použije jejího nitrilu a reakce se provádí v prostředí natečeného organického rozpouštědla, s ekvimolárním poměrem výchozích složek, za katalýzy bezvodným chlorovodíkem, při teplotě 0 až 30 ° C , načež se alkalizací reakční směsi žádaný produkt uvolní a izoluje.

Podle zvolených podmínek může reakce probíhat po dobu 24 až 120 hodin .

Při výhodném provedení způsobu podle vynálezu se výchozí složky, jak již bylo výše zmíněno

něno, berou do reakce v ekvimolárním poměru. Jako reakční prostředí může sloužit jakékoliv vhodné netečné organické rozpouštědlo, například diethylether, toluen apod. Nejvyšších vý-
těžků však bylo dosaženo při použití dioxanu. Po ukončení reakce se vzniklý meziprodukt
hydrolyzuje působením toztoku báze, například vodného amoniaku. Při použití dioxanu se před
provedením hydrolyzy toto rozpouštědlo oddestiluje, čímž se zároveň regeneruje. Při použití
rozpuštědla nemísitelného s vodou není třeba je před hydrolyzou oddělovat. Produkt se izo-
luje z reakční směsi po hydrolyze extrakcí do etheru nebo toluenu a dále se čistí destilací
za sníženého tlaku, popřípadě lze surový produkt ve formě odparku převést přímo na citrát.

Výhody způsobu přípravy diethylaminoethoxyethylsteru kyseliny α - fenylmásečné podle
vynálezu spočívají v tom, že provedení reakce je jednoduché, za mírných reakčních podmínek
a že je snadno realizovatelné ve výrobním měřítku. Použitá rozpouštědla lze dobře regenero-
vat. Jako výchozí surovina slouží nitril kyseliny α -fenylmásečné, který není nutno hydro-
lyzovat na příslušnou kyselinu, jejíž esterifikací se získává žádaný produkt.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z příkladů provedení, které tento
způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklad 1

Směs 9, 7 g β - (β' - diethylaminoethoxy) ethanolu a 8, 7 g α - fenylbutyronitrilu ve 40
ml bezvodého dioxanu se za míchání při teplotě 5 až 10 ° C sytí 3 hodiny bezvodým plynným
chlorovodíkem. Potom se reakční směs nechá stát při teplotě místnosti 3 dny. Po této době
se dioxan oddestiluje, k odparku se přidá 150 ml vody 70 ° C teplé a po ochlazení se přidá
50 ml 10% roztoku amoniaku. Produkt se extrahuje do etheru, etherický extrakt se vysuší sí-
ranem sodným a odpaří, produkt se vyčistí vakuovou destilací. Výtěžek 13.7 g produktu s
teplotou varu 138 až 146 ° C / 130 Pa.

Získaný ester se převede na citrát přidáním horkého roztoku kyseliny citronové ve 40 ml
acetonu. Po ochlazení se vyloučený citrát odsaje, promyje acetonem a vysuší při 40 ° C ve
vakuu. Výtěžek je 16.7 g citrátu β - (β' - diethylaminoethoxy) ethylesteru kyseliny α - fenyl-
másečné s teplotou tání 72 až 74 ° C .

Příklad 2

Směs 4,35 g α - fenylbutyronitrilu a 4,84 g β - (β' - diethylaminoethoxy) ethanolu ve 20
ml bezvodého dioxanu se nasytí bezvodým plynným chlorovodíkem a nechá stát 24 hodin. Potom
se dioxan oddestiluje, odparek se zředí 70 ml vody a ke směsi se přidá 25 ml 10% roztoku
amoniaku. Produkt se vyextrahuje do etheru, extrakt se vysuší síranem sodným a ether se od-
destiluje. K odparku (7,2 g) se přidá horký roztok 4,3 g kyseliny citronové v 18 ml
acetonu. Vykřystalovaný produkt se odsaje, promyje acetonem a překrystaluje z acetonu. Zís-
ká se 5,8 g citrátu β - (β' - diethylaminoethoxy) ethylesteru kyseliny α -fenylmásečné s te-
plotou tání 72 až 74 ° C .

Příklad 3

Směs 4,35 g α -fenylbutyronitrilu a 4,84 g β - (β' - diethylaminoethoxy) ethanolu ve
25 ml bezvodého etheru se nasytí za chlazení bezvodým plynným chlorovodíkem, potom se ne-
chá stát 3 dny při teplotě místnosti a zpracuje jako v příkladu 1. Získá se 4,5 g β - (β' -
-diethylaminoethoxy) ethylesteru kyseliny α -fenylmásečné, teplota varu 146 až 150 ° C / 130
Pa.

Příklad 4

Směs 4,35 g $\mathcal{L}$ -fenylbutyronitrilu a 4,84 g β -(β' -diethylaminoethoxy) ethanolu ve 20 ml toluenu se sytí za míchání při 5 až 10 ° C bezvodým plynným chlorovodíkem a potom se nechá stát 3 dny při teplotě místnosti. Po alkalizaci 10% roztokem amoniaku za účinného míchání se organická vrstva oddělí a toluen se oddestiluje. Vakuovou destilací se získá 4,8 g β -(β' -diethylaminoethoxy) ethylesteru kyseliny $\mathcal{L}$ -fenylmásečné, teplota varu 136 až 146 ° C / 130 Pa. Produkt se převede na citrát stejně jako v příkladu 1. Po krystalizaci z acetonu se získá 5,4 g citrátu s teplotou tání 73,5 až 74,5 ° C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy β -(β' -diethylaminoethoxy) ethylesteru kyseliny $\mathcal{L}$ -fenylmásečné reakcí derivátů kyseliny $\mathcal{L}$ -fenylmásečné s β -(β' -diethylaminoethoxy) ethanollem, vyznačující se jako derivátu kyseliny $\mathcal{L}$ -fenylmásečné použije jejího nitrilu a reakce se provádí v prostředí netečného organického rozpouštědla, s ekvimolárním poměrem výchozích složek, za katalýzy bezvodým chlorovodíkem, při teplotě 0 až 30 ° C, načež se alkalizací reakční směsi získaný produkt uvolní a izoluje.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí po dobu 24 až 120 hodin.