



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126009** (13) **U**
(51) МПК

C07C 59/50 (2006.01)

C07C 219/26 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2018 01887	(72) Винахідник(и): Бевз Олена Валеріївна (UA), Українець Ігор Васильович (UA), Георгіянець Вікторія Акіпівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 23.02.2018	(73) Власник(и): Бевз Олена Валеріївна, вул. Гвардійців Широнінців, 13, кв. 100, м. Харків, 61120 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.05.2018	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2018, Бюл.№ 10	

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ІЗОПРОПІЛОВОГО ЕСТЕРУ МИГДАЛЬНОЇ КИСЛОТИ ВИСОКОЇ ЧИСТОТИ

(57) Реферат:

Спосіб одержання ізопропілового естеру мигдальної кислоти високої чистоти включає естерифікацію рацемічної мигдальної кислоти у надлишку 2-пропанолу у присутності кислотних каталізаторів з подальшим вилученням утвореного естеру органічним розчинником. Як каталізатор використовують концентровану сульфатну або хлористоводневу кислоту; органічний розчинник відганяють з одночасним видаленням води у вигляді азеотропу (в кінці під зниженим тиском) та подальшою вакуумною перегонкою з дефлегматором, збирають фракцію за температури кипіння 88-90 °С/4 мм ртутного стовпа та залишають при температурі +5 °С до утворення кристалічної модифікації.

UA 126009 U

Корисна модель належить до органічної хімії та фармації, а саме до способу одержання ізопропілового естеру мигдальної кислоти високої чистоти.

Субстанції, нові лікарські засоби та препарати-генерики протягом усього терміну придатності регулярно піддаються перевірці на наявність та кількість супутніх домішок, так як вони можуть значно впливати на якість, а значить і на безпеку лікарських препаратів. Інструментом, який дозволяє просто і ефективно вирішувати такі аналітичні задачі, є фармакопейні стандартні зразки (ФСЗ) тих чи інших домішок.

Прегабалін - синтетичний лікарський препарат, який за своєю хімічною структурою є аналогом гамма-аміномасляної кислоти, та належить до протисудомних препаратів. У субстанції прегабаліну однією з домішок, яка нормується, є домішка D-1-метилетил-(2RS)-2-гідрокси-2-фенілацетат або ізопропіловий естер мигдальної кислоти [1]. Тому розробка препаративного методу синтезу ізопропілового естеру мигдальної кислоти з такими показниками якості, які б повністю задовольняли вимогам, що висуваються до ФСЗ Міжнародною організацією зі стандартизації, є актуальною задачею.

Відомий спосіб одержання ізопропілового естеру мигдальної кислоти [2], який полягає у взаємодії фенілглюксалу з 2-пропанолом у присутності каталізатора ітрію (III) хлориду при температурі 60 °С, з подальшим видаленням розчинника та летких речовини за допомогою вакууму. Вихід продукту приблизно 94 %.

Відомий спосіб одержання ізопропілового естеру мигдальної кислоти [3], який передбачає синтез з D-манделової (мигдальної) кислоти шляхом використання відповідного спирту та кислоти Льюїса (трифторидетерат бору). Ця реакція етерифікації швидко і кількісно перетворює карбонову кислоту в естер мигдальної кислоти.

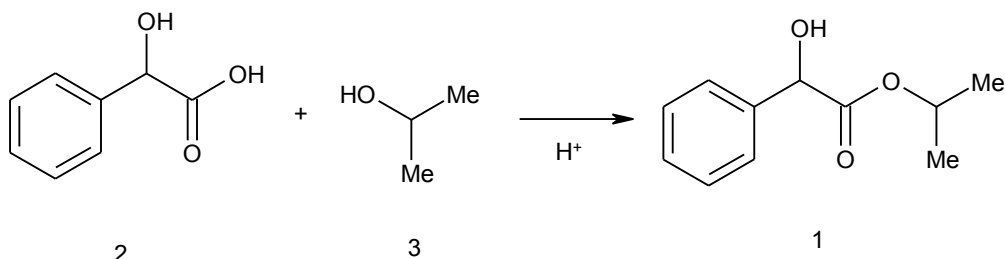
Відомий спосіб одержання ізопропілового естеру мигдальної кислоти [4], який передбачає нагрівання α -гідроксикарбоксилатів з відповідним спиртовим розчином (етанол, метанол, 2-пропанол) у присутності каталітичних кількостей 10-20 мол. % борної кислоти в спиртовому розчині з наступною перегонкою під вакуумом з м'яким нагрівом (40-50 °С). Вихід естеру складає близько 90 %.

Недоліками наведених способів є необхідність застосування легкозаймистих органічних розчинників; застосування малодоступних каталізаторів; застосування каталізаторів, відділення яких від продуктів реакції вимагає, найчастіше, додаткові витрати праці та відсутня інформація щодо чистоти одержуваних у такі способи сполук.

Задачею корисної моделі є розробка нового способу одержання ізопропілового естеру мигдальної кислоти високої чистоти.

Поставлена задача вирішується таким чином, що у способі одержання ізопропілового естеру мигдальної кислоти високої чистоти, що включає естерифікацію рацемічної мигдальної кислоти у надлишку 2-пропанолу у присутності кислотних каталізаторів з подальшим вилученням утвореного естеру органічним розчинником, корисною моделлю передбачено, що як каталізатор використовують концентровану сульфатну або хлористоводневу кислоту; органічний розчинник відганяють з одночасним видаленням води у вигляді азеотропу (в кінці під зниженим тиском) та подальшою вакуумною перегонкою з дефлегматором, збирають фракцію за температури кипіння 88-90 °С/4 мм ртутного стовпа та залишають при температурі +5 °С до утворення кристалічної модифікації.

Реакцію за заявленим способом здійснюють за наступною схемою:



45

Повністю позбутися небажаної домішки мигдальної кислоти дозволяє вакуумна перегонка з дефлегматором, таким чином одержано цільовий ізопропіловий естер мигдальної кислоти з чистотою 100.0 %.

Ізопропіловий естер мигдальної кислоти - біла кристалічна речовина, розчинна в спирті, диметилформаміді та воді.

Цільовий продукт синтезований за простою у виконанні методикою із комерційно доступних реактивів.

Будова синтезованої сполуки підтверджена елементним аналізом, даними ЯМР- та ІЧ-спектроскопії, а чистоту та індивідуальність цільової сполуки визначали методом рідинної хроматографії.

Корисна модель пояснюється прикладами.

5 Приклад 1. Спосіб одержання ізопропілового естеру мигдальної кислоти високої чистоти з використанням концентрованої сульфатної кислоти як каталізатора.

До розчину 15,22 г (0,1 моль) (2RS)-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти в 50 мл 2-пропанолу додавали 0,5 мл концентрованої сірчаної кислоти і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Надлишок 2-пропанолу відганяли під зниженим тиском. Реакційну суміш розбавляли холодною водою і додавали натрію карбонат до рН 8. Маслянистий осад естеру екстрагували метиленхлоридом (3×30 мл). Органічні витяжки об'єднували, після чого розчинник відганяли з одночасним видаленням води у вигляді азеотропу (в кінці під зниженим тиском). Залишок переганяли у вакуумі з дефлегматором не менше 20 см, збираючи фракцію за температури кипіння 88-90 °С / 4 мм ртутного стовпа та залишали при температурі +5 °С до утворення кристалічної модифікації.

15 Вихід 17.67 г (91 %). Т. пл. 33.9 °С. Коефіцієнт утримання R_f основної плями становить 0.38, додаткових плям не спостерігається. Для порівняння: R_f мигдальної кислоти в тих же умовах 0.65. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ м.ч. 7.35 (2H, д, $J=7.4$, H-2,6), 7.31 (2H, т, $J=7.3$, H-3,5), 7.25 (1H, т, $J=6.8$, H-4), 5.96 (1H, д, $J=5.3$, OH), 5.07 (1H, д, $J=5.3$, CHO), 4.85 (1H, м, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 1.16 (3H, д, $J=6.2$, Me), 1.03 (3H, д, $J=6.2$, Me). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6): δ м.ч. 172.5, 140.2, 129.4, 128.6, 126.4, 72.8, 68.2, 21.6, 21.3.

Приклад 2. Спосіб одержання ізопропілового естеру мигдальної кислоти високої чистоти з використанням концентрованої хлористоводневої кислоти як каталізатора.

25 До розчину 15,22 г (0,1 моль) (2RS)-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти в 50 мл 2-пропанолу додавали 0,5 мл концентрованої хлористоводневої кислоти і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Надлишок 2-пропанолу відганяли під зниженим тиском. Реакційну суміш розбавляли холодною водою і додавали натрію карбонат до рН 8. Маслянистий осад естеру екстрагували метиленхлоридом (3×30 мл). Органічні витяжки об'єднували, після чого розчинник відганяли з одночасним видаленням води у вигляді азеотропу (в кінці під зниженим тиском). Залишок переганяли у вакуумі з дефлегматором не менше 20 см, збираючи фракцію з температурою кипіння 88-90 °С / 4 мм ртутного стовпа та залишали при температурі +5 °С до утворення кристалічної модифікації.

35 Вихід 17.53 г (90 %). Т. пл. 33.9 °С. Коефіцієнт утримання R_f основної плями становить 0.38, додаткових плям не спостерігається. Для порівняння: R_f мигдальної кислоти в тих же умовах 0.65. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ м.ч. 7.35 (2H, д, $J=7.4$, H-2,6), 7.31 (2H, т, $J=7.3$, H-3,5), 7.25 (1H, т, $J=6.8$, H-4), 5.96 (1H, д, $J=5.3$, OH), 5.07 (1H, д, $J=5.3$, CHO), 4.85 (1H, м, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 1.16 (3H, д, $J=6.2$, Me), 1.03 (3H, д, $J=6.2$, Me). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6): δ м.ч. 172.5, 140.2, 129.4, 128.6, 126.4, 72.8, 68.2, 21.6, 21.3.

40 Таким чином, заявлено спосіб одержання ізопропілового естеру мигдальної кислоти високої чистоти. Спосіб є простим, економічним не потребує спеціального обладнання, дефіцитних реагентів та може бути здійснений на будь-якому фармацевтичному підприємстві зі стандартним обладнанням.

Джерела інформації:

45 1. European Pharmacopoeia Supplement 8.7-th ed, Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, pp. 5801-5803, 2016.

2. Likhar P.R. YCB-Catalyzed Highly Selective Conversion of Arylglyoxal to α -Aryla-Hydroxyacetic Ester: Dramatic Influence of Base / P.R. Likhar, A.K. Bandyopadhyay // Synlett. - 2000. - № 4. - P. 538-540.

50 3. Identification and Quantification of Aerosol Polar Oxygenated Compounds Bearing Carboxylic and or Hydroxyl Groups. 1. Method Development / M. Jaoui, T.E. Kleindienst, M. Lewandowski, E.O. Edney // Analytical Chemistry. - 2004. - № 76 (16). - P. 4765-4778.

4. Houston T. A. Boric acid catalyzed chemoselective esterification of α -hydroxycarboxylic acids / T. A. Houston, B.L. Wilkinson, J.T. Blanchfield // Organic Letters. - 2004. - № 6 (5). - P. 679-681.

55

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

60 Спосіб одержання ізопропілового естеру мигдальної кислоти високої чистоти, що включає естерифікацію рацемічної мигдальної кислоти у надлишку 2-пропанолу у присутності кислотних каталізаторів з подальшим вилученням утвореного естеру органічним розчинником, який

відрізняється тим, що як каталізатор використовують концентровану сульфатну або хлористоводневу кислоту; органічний розчинник відганяють з одночасним видаленням води у вигляді азеотропу (в кінці під зниженим тиском) та подальшою вакуумною перегонкою з дефлегматором, збирають фракцію за температури кипіння 88-90 °С/4 мм ртутного стовпа та залишають при температурі +5 °С до утворення кристалічної модифікації.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601